

REAKTIVITET OCH TAUTOMERA EGENSKAPER
HOS 2-HYDROXITIOFENER
OCH NÄRBESLÄKTADE SYSTEM

Björn Cederlund, fil. mag., Mlm
Organisk kemi 1, Kemicentrum
Lunds Universitet

1975

REAKTIVITET OCH TAUTOMERA EGENSKAPER HOS 2-HYDROXITIOFENER
OCH NÄRBESLÄKTADE SYSTEM

Björn Cederlund, fil.mag., Mlm
Organisk kemi 1, Kemicentrum
Lunds Universitet

Jag vill här rikta ett varmt tack till min handledare, docent Anna-Britta Hörnfeldt, för värdefull ledning samt för all hjälp jag fått under arbetets utförande. Vidare vill jag tacka professor Salo Gronowitz för inspirerande och konstruktiva diskussioner.

Till mina kolleger och vänner, som bidragit till att skapa en trivsamt arbetsmiljö på institutionen, framföres ett hjärtligt tack.

Finansiellt stöd har erhållits från Statens Naturvetenskapliga Forskningsråd (till Anna-Britta Hörnfeldt), Matematisk-Naturvetenskapliga Fakulteten vid Lunds Universitet och Kungliga Fysiografiska Sällskapet i Lund.



INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SUMMARY	7
1. INLEDNING	9
2. 2-HYDROXITIOFENSYSTEMETS ALKYLERINGSREAKTIONER	12
2.1 Alkylering av 2-hydroxitiofensystemets natriumsalter	12
2.2 Alkylering av 2-hydroxitiofensystemets talliumsalter	15
2.3 Alkylering av 2-hydroxitiofensystemets tetrabutyl- ammoniumsalter (Q-salter)	17
3. FRAMSTÄLLNING AV 2-HYDROXITIOFENDERIVAT	25
4. STRUKTUR OCH SPEKTROSKOPISKA DATA AV 2-HYDROXITIOFEN- SYSTEMEN OCH DERAS METOXIDERIVAT	31
5. 3-ALKYLTIOFENER	38
5.1 Inledning	38
5.2 Syntes av 3-alkyltiofener	39
5.3 Metallering av 3-alkyltiofener	41
5.4 Halogen-metallutbyte av 2,5-dibrom-3-alkyltiofener	44
5.5 Autentiska synteser av 3-alkyltiofenderivat	49
5.6 Analys av metallerings- och halogen-metallutbytes- försöken	53
6. 2-HYDROXITIOFENSYSTEMETS ELEKTROFILA SUBSTITUTIONS- REAKTIONER	57
7. JONISATIONSPOTENTIALER FÖR ANALYS AV TAUTOMERA SYSTEM	65
8. 2-MERKAPTODERIVAT AV FURAN, TIOFEN OCH SELENOFEN	70
9. HETEROATOMENS INVERKAN PÅ REAKTIVITET OCH TAUTOMERA EGENSKAPER	77
9.1 Inledning	77
9.2 Framställning av 2-hydroxiselenofensystem	78
9.3 Alkylering av 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemets Q-salter	81
9.4 Isomerisering av 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet	86
10. MASSPEKTRA	97
11. EXPERIMENTELL DEL	106
REFERENSER	153



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SUMMARY

During the present work the sodium salt of the 5-methyl-2-hydroxythiophene system was alkylated with methyl iodide, allyl bromide, benzyl bromide and dimethyl sulphate. The solvent was in these cases ethanol-ether or water. The 3-position has been found to be the most reactive with the alkyl halides as alkylating reagents. O-alkylation has been found only in the reaction with dimethyl sulphate.

As alkylation of the thallium salt of some β -dicarbonyl compounds has been found to be a possible way for selective C-alkylation, this procedure was investigated with the 5-methyl-2-hydroxythiophene system. With methyl iodide as alkylating reagent, even here the 3-position was found to be the most reactive, but also O-alkylation took place. With dimethyl sulphate almost selective ether formation occurred.

Different alkyl-substituted 2-hydroxythiophene systems have been alkylated with methyl iodide and dimethyl sulphate by means of an ion pair extraction method. In most cases the 3-position was found to be the most reactive with methyl iodide as alkylating reagent. It has been shown that the reactivity of the 3-position became less important in favour of the 5-position and O-position, when the size of the 3-substituent was increased. When, on the other hand, dimethyl sulphate was used as alkylating reagent, O-alkylation occurred almost exclusively. From the preparative point of view, the ion pair extraction method was found to be the best for alkylation of the 2-hydroxythiophene systems.

Parallel with this study the furan and selenophene analogues, the 5-methyl-2-hydroxyfuran and 5-methyl-2-hydroxy-selenophene systems, were methylated with the same reagents under ion pair extraction conditions. In these cases the alkylation of the 3-position was even more pronounced. The yields were lower due to side reactions compared to those in the corresponding thiophene system.

During the work on the synthesis of 3-tert.butyl-2-bromothiophene, a starting material for the corresponding 3-tert.butyl-2-hydroxythiophene system, a further investigation

of the metalation of 3-alkylthiophenes and the halogen-metal exchange of 2,5-dibromo-3-alkylthiophenes was started.

The directing effect of 3-alkyl groups, such as methyl, ethyl, isopropyl, and tert.butyl on the metalation of 3-alkylthiophenes and halogen-metal exchange of 2,5-dibromo-3-alkylthiophenes with various organolithium and magnesium reagents was studied. In the metalation reaction, as well as in the formation of Grignard reagents, steric hindrance from the alkyl group was observed. This hindrance was greatest when butyllithium-TMEDA was used as metalating agent. On the other hand, in the halogen-metal exchange 2,5-dibromo-3-alkylthiophenes with butyllithium or ethyl magnesium bromide, release of steric strain caused an increase in the reactivity of the 2-position over that of the 5-position on going from 2,5-dibromo-3-methylthiophene to 2,5-dibromo-3-tert.butylthiophene.

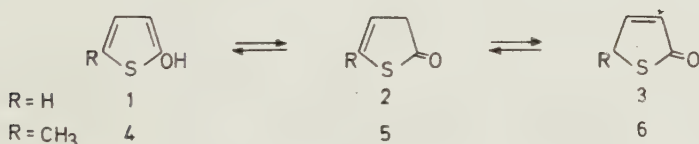
For equilibrium studies, ionisation potentials for the tautomeric 2-hydroxythiophenes, -selenophenes, and -furans have been analysed by comparison with IP data for compounds derived from either tautomeric form. The enol tautomer was not observed. Of the two possible α,β - and β,γ -unsaturated lactones the former was the major tautomer. The ratios, however, depend on positional alkyl substitution and on the hetero atom.

When the hydroxyl group in the 5-methyl-2-hydroxy systems of thiophene, selenophene, and furan was exchanged for a thiol group, NMR studies, as well as ionisation potential studies, showed that the thiol forms are predominant in all cases. Ion pair alkylation with methyl iodide gave S-alkylation selectively.

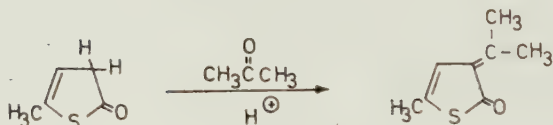
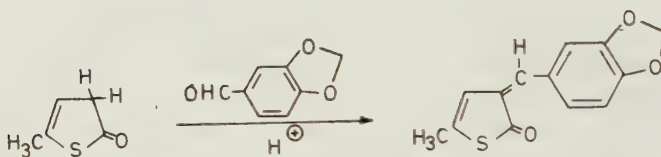
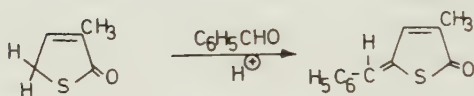
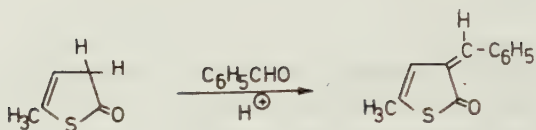
The base-catalysed isomerisation rates between the two possible β,γ - and α,β -unsaturated lactones in the selenophene and thiophene series were measured and compared. They have been found to be of about the same size. The nature of the mechanism in the selenophene system has been examined and a possible route is discussed.

1. INLEDNING

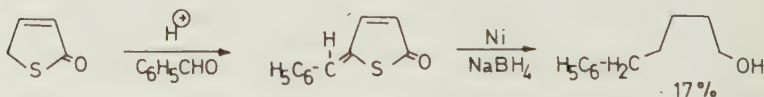
Tiofen- och bensenderivat uppvisar på grund av sin aromatiska karaktär många likheter. Med avseende på hydroxi-, merkapto- och aminoföreningar föreligger emellertid påtagliga skillnader. Fenol, tiofenol och anilin är enkla, lättillgängliga föreningar, medan motsvarande tiofenföreningar är instabila och högst reaktiva. Att dessa föreningar är instabila, tillskrev man mest deras tautomera egenskaper.¹ För 2-hydroxi-tiofensystemet är förutom enolformen (1) två ketoformer möjliga (2, 3).



Med hjälp av NMR-spektroskopi visade Gronowitz och Hoffman redan 1960, att den osubstituerade föreningen föreligger uteslutande i den α, β -omättade formen (3), medan det 5-metylsubstituerade systemet existerar i en jämvikt mellan de båda ketoformerna (5, 6), som domineras av den konjugerade formen (6). Hörnfeldt har senare framställt och strukturbestämt en rad alkyl-, halo- och metoxisubstituerade system och studerat den tautomera jämvikten som en funktion av substituentens natur och position.^{2,3} Enolformerna karakteriserades som acetoxyderivat och ketoformerna som kondensationsprodukter mellan de aktiva metylengrupperna och karbonylderivat såsom bensaldehyd, piperonal och aceton.²⁻⁶

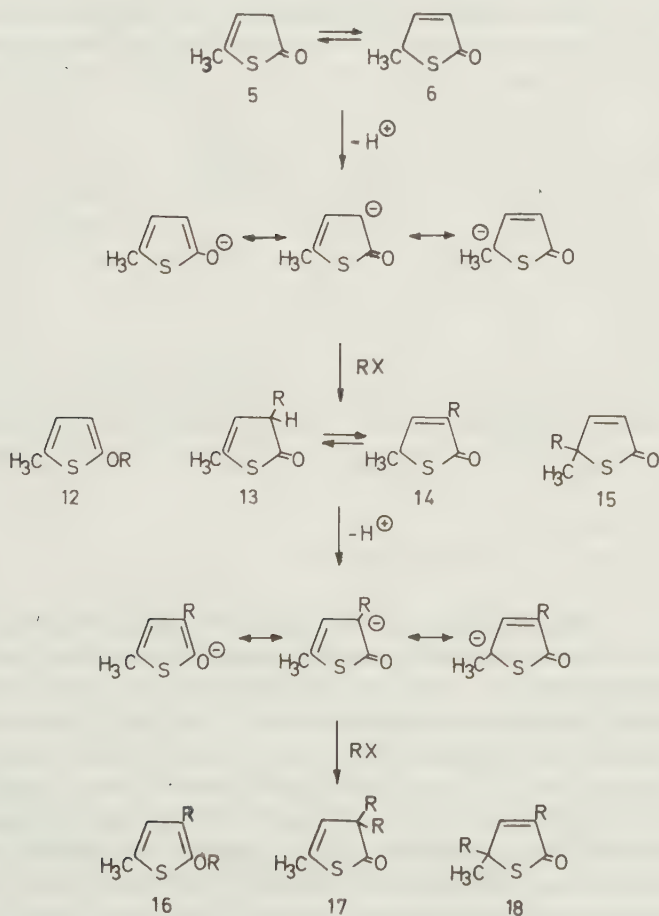


Vid kondensation av metylengrupperna är två produkter tänkbara för de osubstituerade och 4-substituerade derivaten. Avsvavlingsförsök visade, att kondensationen ägde rum i 5-positionen.²



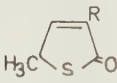
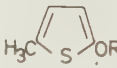
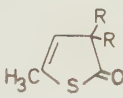
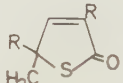
Dessa system undergick också oxidativa kopplingsreaktioner (7, 8)⁷ och Michael-additioner (9, 10).⁸ Vid den senare reaktionen är båda ketoformerna donatorer, medan den α,β -omättade formen är acceptor. Lawesson och medarbetare studerade Michael-

saltet av 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet med metyljodid, allylbromid, bensylbromid och dimetylsulfat. Eftersom detta system ger en trident anjon, är tre monoalkylprodukter möjliga, (12-15). 3-Alkylföreningen, (13, 14), är också tautomer med sura egenskaper och kan alkyleras en gång till och ge tre di-alkylprodukter, (16-18).



Strukturen av de olika produkterna bestämdes med NMR-spektroskopi och gaskromatografi i kombination med masspektroskopi. Resultaten visas i Tabell I. Den här metoden gav emellertid låga utbyten, och vid jämförande studier i furanserien blev ringöppning en dominerande reaktion.¹⁵

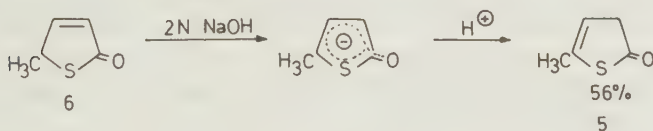
Tabell I. Relativa produktfördelningen vid alkylering av natriumsaltet av 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet i etanol-eter

Reagens					Totalt utbyte %
	14	12	17	18	
CH ₃ I	83	-	17	-	18
CH ₂ CHCH ₂ Br	69	-	26	5	33
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	89	-	11	-	28
(CH ₃ O) ₂ SO ₂	36	64	-	-	29
(CH ₃ O) ₂ SO ₂	47	53	-	-	31 ^{a)}

a) i vatten

Med etanol och eter som lösningsmedel bands 2-hydroxitiofenanjonen genom vätebindning till lösningsmedlet med den mest elektronegativa syreatomen. Detta medförde, att alkyleringen ökade vid den mindre elektronegativa 3-C-atomen.¹⁶ Med alkylhalider som alkyleringsreagens erhöles ingen O-alkylering överhuvudtaget. Tabell I visar emellertid, att dimetylsulfat som alkyleringsmedel ger högre utbyten, och att O-alkyleringen dominerar över C-alkyleringen. Dessa resultat var väntade med tanke på teorin om hårda och mjuka syror och baser.¹⁷ Alkylering i 5-positionen kunde inte påvisas utom i ett fall, när en liten mängd av 5-metyl-3,5-diallyl-3-tiolen-2-on bildades. 5-Positionens låga reaktivitet var oväntad, eftersom både Michael-additionen och kondensationen med aldehyder gav reak-

tion i 5-position.^{2,8} Den viktigaste orsaken för denna skillnad är förmodligen, att Michael-reaktionen är reversibel och följaktligen ger termodynamiskt kontrollerade produkter, medan alkyleringen är en kinetiskt kontrollerad reaktion. Den större reaktiviteten i 3-positionen är i överensstämmelse med dissociationskonstantmätningar, vilka visade, att 3-positionen är den suraste.¹¹ Att anjonen hade π -elektrontätheten mera lokaliserad på 3-kolatomen än på 5-kolatomen kunde visas genom kvantkemiska beräkningar med Hückels ω -metod.¹⁸ Protoneringsexperiment av anjonen visade också, att laddningsfördelningen var sådan, eftersom den icke-konjugerade tiolaktonen bildades först.¹



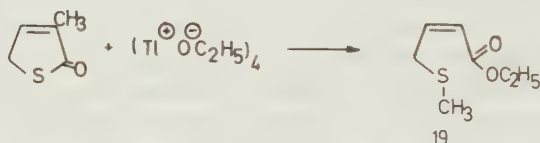
Ett försök utfördes också med natriumhydroxid som bas, vatten som lösningsmedel och dimetylsulfat som alkyleringsmedel. Utbytet blev jämförbart med det tidigare försöket och O-alkyleringen något mindre uttalad.

2.2 Alkylering av 2-hydroxitiofensystemets talliumsalter

Taylor, Hawks och McKillop har visat, att talliumsaltet av β -dikarbonylföreningar ger mono C-alkylering med alkyljodider i närmast kvantitativt utbyte, även i sådana fall där di-alkylering och O-alkylering kan vara konkurrerande reaktioner.¹⁹ Eftersom alkyleringen sker under heterogena betingelser, bör andelen C-alkylprodukt öka.^{20,21,22}

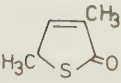
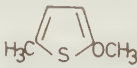
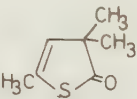
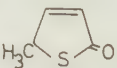
Pedersen och Lawesson studerade tallium(I)-saltets av 2-hydroxitiofensystemet alkyleringsmönster med olika alkylhalider och lösningsmedel.^{23,24} Speciellt undersökte de 5-metyl- och 3-metyl-2-hydroxitiofensystemets alkyleringsmönster med metyljodid i petroleumeter. Under dessa betingelser erhöles både O- och C-alkylering. Reaktiviteten var emellertid som väntat lägst på syret, medan C-alkylering i 3-positionen domi-

nerade över den i 5-positionen. Var däremot 3-positionen substituerad, som i 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet, blev andelen 3- och 5-C-alkylering lika stora. Utbytena med 5- och 3-metylisomererna var förhållandevis låga, 26 respektive 7 %. I det senare fallet utgjordes också 18 % av ringöppnad produkt (19).



För att få en uppfattning om motjonens och alkyleringsmedlets betydelse var det av intresse att i detta arbete även studera reaktiviteten hos tallium(I)-saltet av 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet med dimetylsulfat som alkyleringsmedel. Resultaten visas i Tabell II.

Tabell II. Relativa produktfördelningen vid alkylering av tallium(I)-saltet av 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet med metyljodid och dimetylsulfat i petroleumeter

Reagens					Totalt utbyte %
	14	12	17	6	
DMSO ₄	1	98	—	1	48
CH ₃ I	62	31	2	5	38
CH ₃ I ^{a)}	76	9	9	6	26

a) enligt Ref. 23

Differensen i fördelning av alkylprodukter mellan resultaten i Pedersens och Lawessons och detta arbete kan bero på de olika metoderna att analysera reaktionsprodukterna. Pedersen och Lawesson använde sig av en tunnskiktskromatografiteknik, medan resultaten i detta arbete analyserades gaskromatografiskt.

Med dimetylsulfat erhöles stor selektivitet för O-alkylering (98 %). Preparativt sett dämpades denna fördel av den nackdel, som den relativt långa reaktionstiden innebar (45 timmar). Med metyljodid som alkyleringsmedel erhöles en tämligen stor andel O-alkylprodukt (31 %).

2.3 Alkylering av 2-hydroxitiofensystemets tetrabutylammoniumsalter (Q-salter)

Den bästa metoden ur preparativ synpunkt, för alkylering av 2-hydroxitiofensystemet, var den jonparsextraktionsmetod, som utarbetats av Brändström och medarbetare.^{25,26} Tack vare att denna är snabb, ger den goda utbyten. Jonparsextraktionsmetoden utföres på så sätt, att den svaga syran tetrabutylammoniumvätesulfat ($\text{TBA}^+\text{HSO}_4^-$) och natriumhydroxid ger basen (TBA^+OH^-) i en vattenfas. Alkyleringsmedlet plus substrat löses i ett klorerat kolväte, exempelvis kloroform, som är katjonsolvatiserande. Båda faserna blandas till ett tvåfasssystem. Härvid deprotoneras substratet i vattenfasen, och anjonen ger med tetrabutylammoniumkatjonen ett jonpar. Detta jonpar extraheras över till kloroformfasen, där det snabbt omsätts med alkyleringsmedlet. Anjonen alkyleras och jämvikterna förskjuts så, att mera jonpar kan extraheras över till den organiska fasen, ända till dess att någon komponent är omsatt helt och hållet. På detta sätt kan så svaga syror som de med $\text{pK}_a = 20$ alkyleras.

I vissa fall har jonparen isolerats som kristallina salter.²⁶ Detta lyckades emellertid inte med 2-hydroxitiofensystemet. Jonparsalkylering i sig inbjuder till O-alkylering. Kloroform är ett basiskt aprotiskt katjonsolvatiserande lösningsmedel, vilket medför att andelen O-alkylprodukt bör öka.²⁷ Om en stor katjon såsom tetrabutylammoniumjonen är motjon, bör förutsättningarna för O-alkylering öka ytterligare.²⁸⁻³⁰

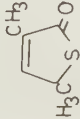
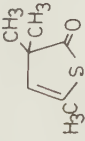
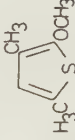
Det osubstituerade 2-hydroxitiofensystemet ger i alkalisk miljö upphov till en trident anjon. När denna omsätts med alkyleringsmedel, kan tre olika monoalkylerade produkter bildas. Två av dessa är tautomera och ger två nya uppsättningar trident anjoner, vilka i sin tur kan alkyleras till dialkylerade produkter. Igen är två av dessa tautomera och ger vid ytterligare alkylering trialkylerade produkter. Detta medför, att det osubstituerade 2-hydroxitiofensystemet teoretiskt kan ge upphov till femton olika produkter. Antalet blir givetvis mindre, om 2-hydroxitiofensystemet från början är substituerat. (Jfr Schema, Kapitel 2.1).

Vid alkyleringsförsöken med jonparsextraktionsmetoden användes metyljodid och dimetylsulfat, som har en mjuk och en hård lämnande grupp respektive. Resultaten visas i Tabell III-VII. Produktsammansättningen bestämdes med analytisk VPC, varvid korrigeringar gjordes för detektionskänslighet för de olika föreningarna. De olika produkternas struktur bestämdes, efter separation på preparativ VPC, med analytisk VPC, mass-, IR- och NMR-spektroskopi. I en del fall gjordes autentiska substanser, som jämfördes med alkyleringsprodukterna.

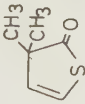
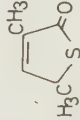
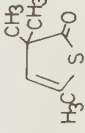
Av tabellerna I, II och III framgår, att såväl tetrabutylammonium- som natrium- och talliumsalterna uppvisar olika reaktivitet gentemot metyljodid och dimetylsulfat. Det är alltså uppenbart, att det framför allt är alkyleringsreagensets karaktär, mjukt eller hårt, och inte den trident anjonen och dess motjon, som bestämmer positionen för alkylering i 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet. Isomeraselektiviteten är visserligen högst, när talliumsaltet alkyleras med dimetylsulfat, men ser man till isomeraselektiviteten för både C- och O-alkylering, ger tetrabutylammoniumsalterna det bästa resultatet. Jonparsextraktionsmetoden är den mest överlägsna. Förutom att den är den mest tidsbesparande, ger den också de bästa utbytena.

Tabell III-VI visar den relativa fördelningen av de olika alkylprodukterna. För att få en uppfattning om de olika positionernas reaktivitet hänvisas till Tabell VII.

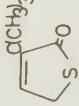
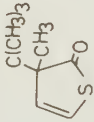
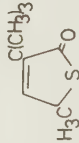
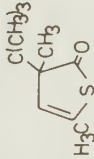
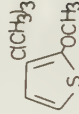
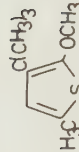
Tabell III. Procentuell fördelning av produkterna vid jonparsalkylering av 5-metyl-2-hydroxitiiofensystemet med metyljodid och dimetylsulfat

Reagens					Totalt utbyte %
CH ₃ I	86	2	12	-	53
DMSO	4	2	90	4	89

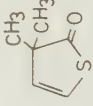
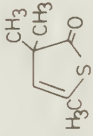
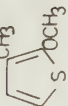
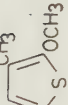
Tabell IV. Procentuell fördelning av produkterna vid jonparsalkylering av 3-metyl-2-hydroxitiiofensystemet med metyljodid och dimetylsulfat

Reagens						Totalt utbyte %
CH ₃ I	9	55	6	2	28	64
DMSO	6	4	-	-	90	74

Tabell V. Procentuell fördelning av produkterna vid jonparsalkylering av 3-tert.butyl-2-hydroxitioufensystemet med metyljodid och dimetylsulfat

Reagens							Totalt utbyte %
CH ₃ I	23	12	15	4	37	9	72
DMSO ₄	14	-	-	-	85	-	78

Tabell VI. Procentuell fördelning av produkterna vid jonparsalkylering av 2-hydroxitioufensystemet med metyljodid och dimetylsulfat

Reagens								Totalt utbyte %
CH ₃ I	59	6	9	1	20	4	1	53
DMSO ₄	4	-	-	-	94	2	-	66

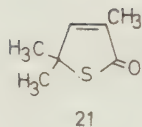
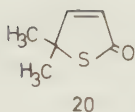
Tabell VII utgör en sammanställning av de med metyljodid jonparsalkylerade 2-hydroxitiofenernas alkyleringsmönster. Monoalkylprodukter (och utgångsmaterial) utgör sammanlagt 100 %. Dimetylsulfat som alkyleringsmedel medför mindre variation i isomerfördelningen, varför någon liknande tabell ej gjorts för dessa fall.

Tabell VII. Procentuella reaktivitetsfördelningen för de olika positionerna med metyljodid som alkyleringsmedel

Substrat	Monoalkylprodukt			Dialkylprodukt			Utgångs- material
	3-C	5-C	2-O	3-C	5-C	2-O	
5-Metyl- tiolen-2-on	88	-	12	2	-	-	-
4-Metyl- tiolen-2-on	88	3	9	4	-	-	-
3-Metyl- tiolen-2-on	55	8	28	2	-	-	9
3-tert.Butyl- tiolen-2-on	12	28	37	4	-	9	23
3,5-Dimetyl- tiolen-2-on	68	-	23	-	-	-	9
Tiolen-2-on	77	3	20	9 ^{x)}	5 ^{x)}	4	-

x) Trialkylprodukt 3-C och 2-O vardera 1 %.

Med metyljodid som alkyleringsmedel gav 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet till största delen 3-C-alkylprodukt (88 %) (se Tabell VII). O-Alkylering erhöles i 12 %. Den 3-C-alkylerade produkten är tautomer med ett surt väte. Den kan därför ge upphov till dialkylerad produkt. Detta skedde till 2 % och även denna gång genom 3-C-alkylering. Någon alkylering i 5-position till (20) eller (21) kunde inte upptäckas.



Detta kan bero på, att 5-metylgruppen utgör ett för stort steriskt hinder, samtidigt som 5-positionen har låg nukleofilitet.

Med dimetylsulfat som alkyleringsmedel erhöles nästan uteslutande O-alkylprodukt (90 %) (se Tabell III), varvid 5-metyl-2-metoxitiofen bildades. 10 % C-alkylerades i 3-position, varav 6 % dialkylerades. Vid dialkyleringen skedde O/3-C-alkylering i förhållandet 2:1. Inte heller här kunde någon 5-C-alkylerad produkt påvisas.

I 4-metyl-2-hydroxitiofensystemet blir 3- och 5-positionerna jämförbara ur sterisk synpunkt. Detta ger möjlighet till att studera reaktiviteten i 3- och 5-positionerna som en funktion av elektroniska effekter. Vid alkylering med metyljodid av detta system visade sig 3-positionen fortfarande vara den reaktivaste och gav 88 % av 3-C-alkylering, medan 5-positionen uppvisade en viss reaktivitet och gav 3 % av 5-C-alkylering (se Tabell VII). Strukturen för den sistnämnda föreningen visades med en autentisk syntes (se Kapitel 3). Alkyleringsprodukten bestod dessutom av 9 % 4-metyl-2-metoxitiofen och 4 % 3,3-dimetyl-4-metyl-4-tiolen-2-on.

Inflytandet från steriskt hinder i 3-positionen har också undersökts genom att alkylera 3-metyl- och 3-tert.butyl-2-hydroxitiofensystemen.

Alkylering av 3-metyl-2-hydroxitiofen med metyljodid gav 55 % 3-C-alkylering och 8 % 5-C-alkylering (se Tabell VII). Här skedde således en icke oväntad ökning av 5-C/3-C-alkyleringsförhållandet. O-Alkylerad produkt bildades i 28 %. Endast den 5-C-alkylerade föreningen var fortfarande tautomer och kunde återigen alkyleras. Dialkyleringen skedde vid 3-position i totalt 2 %. Reaktiviteten hos 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet minskade, ty 9 % av utgångsmaterialet var kvar efter reaktionens slut. Alkyleringsbenägenheten i 3-position minskade märkbart (från 88 % till 55 % jämfört med 4-metyli-

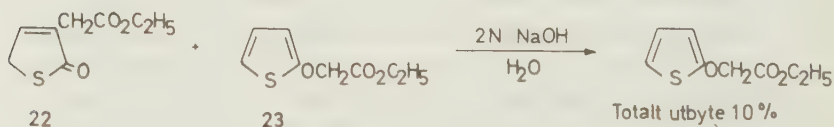
meren). Även om reaktiviteten i 5-position ökade (från 3 % till 8 % jämfört med 4-metylisomeren), så var ökningen i andelen O-alkylprodukt större (från 9 % till 28 % jämfört med 4-metylisomeren). Denna tendens blev ännu påtagligare, då 3-tert.butyl-2-hydroxitiofen alkylerades under samma betingelser. Andelen 3-C-alkylprodukt låg här klart under andelen 5-C-alkylprodukt (12 % respektive 28 %) (se Tabell VII). Vidare ökade återigen andelen O-alkylprodukt, denna gång till 37 %. Cirka hälften av den 5-alkylerade produkten (13 %) alkylerades på nytt, varvid 4 % 3-C-alkylerades och 9 % O-alkylerades. Man kan även konstatera, att reaktiviteten sjönk ytterligare, ty 23 % av utgångsmaterialet återstod efter alkyleringen.

Med metyljodid som alkyleringsmedel alkylerades 8 % av 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet i 5-positionen. Om en metylgrupp placerades i 5-positionen, ökades det steriska hindret där. Detta medförde, att 3,5-dimetyl-2-hydroxitiofen enbart alkylerades i 3-C- (68 %) och O-positionerna (23 %). Av utgångsmaterialet återstod 9 % (se Tabell VII).

Med dimetylsulfat som alkyleringsmedel blev produktfördelningen betydligt enklare. Från 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet bildades 90 % O-alkylerad och 4 % 3-C-alkylerad produkt. Av utgångsmaterial återstod 6 %. 3-tert.butyl-2-hydroxitiofensystemet gav endast O-alkylering (85 %) och 15 % utgångsmaterial (se Tabell IV och V).

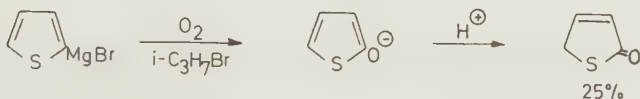
Som nämnts ovan kan alkylering av det osubstituerade 2-hydroxitiofensystemet ge upphov till femton olika produkter. Studiet av de metylsubstituerade 2-hydroxitiofensystemen gav kännedom om retentionstider och masspektra för en rad mono-, di- och trimetylsubstituerade system, vilket gjorde det möjligt att också analysera produktsammansättningen av det osubstituerade systemets alkylering. Eftersom både den 3-C- och 5-C-alkylerade produkten är tautomer och kan alkyleras vidare, är det svårt att avgöra, om den 3,5-dialkylerade produkten först reagerat i 3- eller 5-position. Från det ovan sagda är det emellertid klart, att 3-positionen är betydligt reaktivare än 5-positionen. Med tanke på att 2-hydroxitiofensystemet bör ha likvärda reaktivetsförutsättningar för 3- och 5-positionen som 4-metyl-2-hydroxitiofensystemet, är det rimligt att antaga, att den procentuella 3-C/5-C-fördelningen är lika för

de båda systemen ($\approx 30/1$). Andelen O-alkylprodukt av 2-hydroxitiofensystemet utgör 20 % och således andelen C-alkylprodukt 80 % (se Tabell VI och VII). Ovannämnda antagande medför därför, att 3 % först reagerat i 5-C- och 77 % i 3-C-position. Eftersom det inte finns någon mono 5-C-alkylerad produkt, visar detta, att all 5-C-alkylerad produkt (3 %) dialkylerades i 3-C-position. Även den 3-C-alkylerade produkten (3-metyl-2-hydroxitiofen) kunde ånyo alkyleras. Denna gång erhöles 5 % 5-C- och 9 % 3-C-alkylering. Dessutom bildades 4 % O-alkylprodukt. Den 3,5-dialkylerade produkten kunde trialkyleras. Detta skedde genom 3-C- och O-alkylering i vardera 1 %. Alkylering med dimetylsulfat gav endast tre produkter. 94 % O- och 6 % 3-C-alkylprodukter erhöles. Vidare förekom 2 % dialkylerad produkt. 2-Metoxitiofen kan emellertid renas genom alkalisk extraktion av den C-alkylerade produkt, som har sura egenskaper. Detta separationsförfarande tillämpades också i ett annat sammanhang, nämligen vid framställning av 2-tienyl-oxiättiksyraederivat. 2-Hydroxitiofensystemet omsattes med bromättiksyraetylester enligt jonparsextraktionsmetoden. Destillatet med de C- och O-alkylerade produkterna (22) och (23), (35:65), löstes i eter och extraherades med kall 2 N natriumhydroxidlösning. Därvid extraherades den svagt sura föreningen (22) över i den alkaliska vattenfasen. På så sätt kunde den O-alkylerade produkten (23) erhållas isomerfri ur eterfasen.

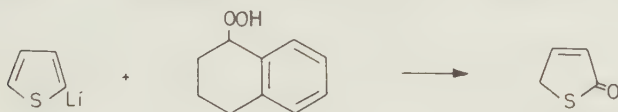


3. FRAMSTÄLLNING AV 2-HYDROXITIOFENDERIVAT

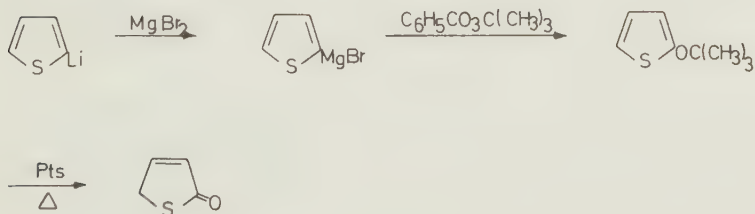
Det finns fem metoder beskrivna i litteraturen för att införa en hydroxifunktion i 2-ställning på tiofen. Hurd och Kreuz behandlade 2-tiofenmagnesiumbromid med syre och hade isopropylbromid närvarande, vilket gav ett lågt utbyte av produkten.⁵ Lågt utbyte, 10 %, gav också Hurd och Andersons metod att



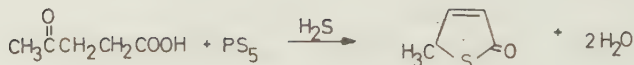
behandla tienyllitium med 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftylväteperoxid.³¹ Lawesson och medarbetares metod att termiskt dealkylera



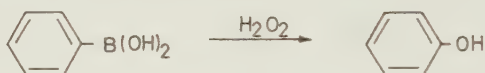
2-tert.butoxitiofener förefaller att vara betydligt bättre.³²⁻³⁴



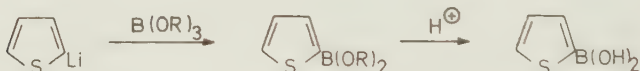
Pyrolysen av lävulinsyra och fosfortri- eller pentasulfid för framställning av 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet är numera bara av historiskt intresse.^{4, 35, 36}



Den metod som använts mest inom denna forskargrupp är väteperoxidoxidation av borsyror, ett sätt som Ainley och Challenger³⁷ och Hawthorn³⁸ har utnyttjat för framställning av fenol.



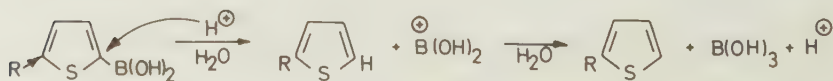
Tiofenborsyrorna får man, genom att tiofen eller 2-bromtiofen omsättes med alkylitium, och det så erhållna tienyllitiet behandlas med trialkylborat vid låg temperatur.^{39,40} De vid



hydrolys bildade borsyrorna har i regel ej isolerats, beroende på att de har tendens att deboronera.⁴¹ Graden av deboronering är en funktion av övriga substituenters position och karaktär. För att undvika deboronering har borsyrorna lösts direkt i eter och oxiderats med väteperoxidlösning.²

Grupper som satt orto eller para till borsyragrupper påverkade elektronfördelningen vid C-B-bindningen kraftigast.⁴² Deboroneringen skedde i både sur och alkalisk miljö.^{37,41} Med hänsyn till litteratordata^{2,37,43,44} och egna data skulle man kunna tänka sig tre olika mekanismer:

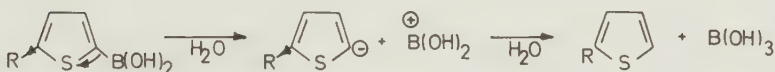
1. R elektron-donerande; sur hydrolys; elektrofil substitution. Här bör 2-tiofenborsyror deboronera snabbare än 3-tiofenborsyror.



2. R elektronattraherande; alkalisk hydrolys; S_N2 -typ reaktion.

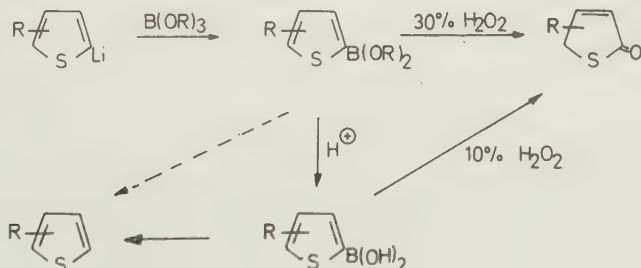


3. R elektronattraherande; S_N1 -typ reaktion.



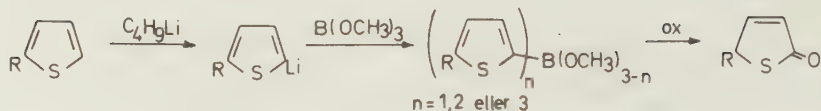
Dessa mekanismer är på intet sätt bevisade utan skall endast betraktas som förslag.

För att undvika deboronering så mycket som möjligt hydrolyserades inte tiofenborestern. Den oxiderades istället direkt med 30 %-ig väteperoxid. Genom detta förfarande avstår man visserligen från separationssteget av neutrala hydrolysisprodukter. I samtliga fall kunde emellertid dessa alkyltiofener separeras ifrån vid destillationen.

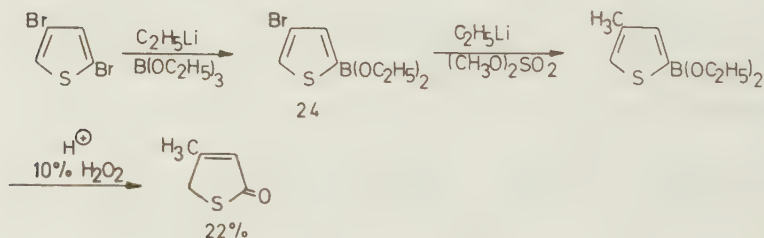


På detta sätt modifierades litteratursynteserna av osubstituerad samt 5- och 3-metyl-2-hydroxitiofensystemen, som var föremål för alkylering. I samtliga fall erhöles en höjning av utbytet. Hawkins kunde höja utbytena ytterligare genom att sätta till underskott av metylborat till tienyllitiet, varvid

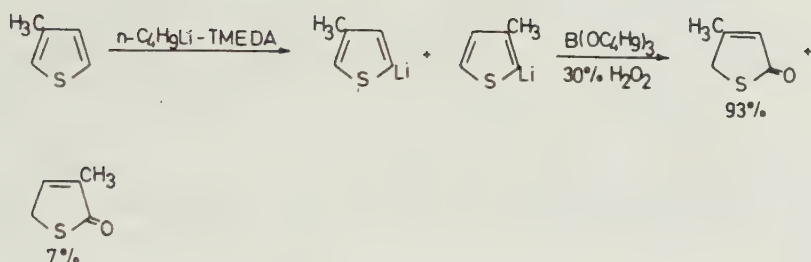
mono-tritienylboraner bildades.⁴⁵



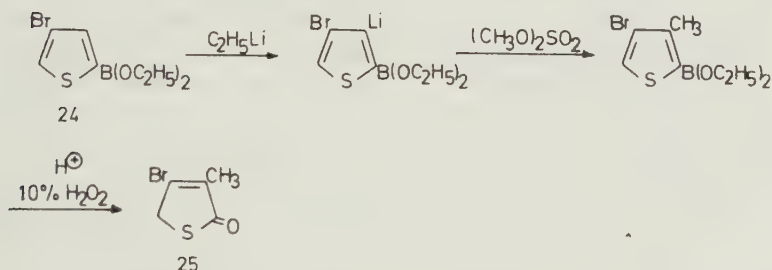
Vad 4-metyl-2-hydroxitiofensystemet beträffar valdes en annan väg än den i litteraturen beskrivna. Genom att först om-sätta 2,4-dibromtiofen⁴⁶ med en ekvivalent etyllitium följt av etylborat och därefter, utan att isolera produkten, sätta till ytterligare en ekvivalent etyllitium följt av dimetylsulfat. Borestern hydrolyserades emellertid denna gång för att genom alkalisk extraktion kunna erhålla den önskade borsyran så ren som möjligt. Därefter följde oxidation av borsyran. Denna syn-tesväg gav, visserligen i ganska lågt utbyte (22 %), isomer-fritt 4-metyl-2-hydroxitiofensystem. Metallering av 3-metyl-



tiofen med butyllitium äger rum i både 2- och 5-positionen, 20 och 80 % respektive. Genom att metallera med butyllitium-tetrametyletylendiamin (TMEDA) komplexet förbättras proportio-nerna något, 7 och 93 % respektive (jfr Kapitel 5.3). Denna väg leder emellertid inte till isomerfritt 4-metyl-2-hydroxi-tiofensystem.



Råprodukten från syntesen av 4-metyl-2-hydroxitiufen-systemet innehöll dessutom 6 % 3-metyl-4-brom-2-hydroxitiufen (25), som kunde isoleras tämligen ren med pelarkromatografi. Strukturen bestämdes med NMR-, IR- och masspektroskopi. Denna biprodukt har förmodligen bildats på följande sätt:

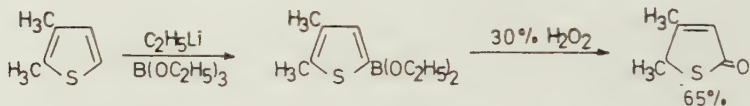


Då etyllitium omsattes med 2-tiofenborestern (24), blev direkt metallering en konkurrerande reaktion till halogen-metallutbytet, eftersom boratomen, och även bromatomen, aktiverade 3-positionen genom kraftigt elektronattraherande effekter. Vidare borde syreatomernas fria elektronpar på borestergruppen dirigera metallering till 3-positionen.

3-tert. Butyl-2-hydroxitiufensystemet framställdes, i 83 % utbyte, ur 3-tert. butyl-2-bromtiofen (för dess syntes se Kapitel 5.4), varvid tienyllitiet erhöles genom halogen-metallutbyte.

Som framgår av föregående kapitel karakteriserades några av alkylprodukterna genom identifikation av autentiskt fram-

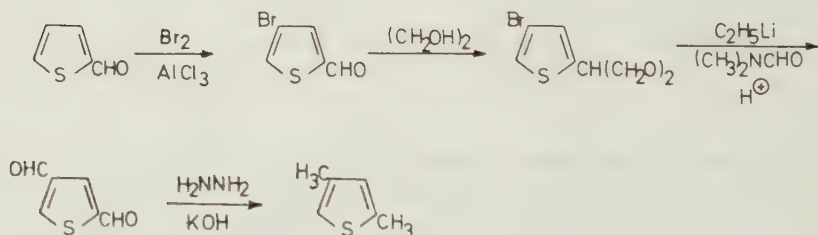
ställda system. För detta ändamål framställdes 4,5-dimetyl- och 3,5-dimetyl-2-hydroxitiofensystemen, som erhöles rena från biprodukter, eftersom utgångsmaterialen, de båda dimetyltiofenerna, bara har en position som undergår metallering.



2,4-Dimetyltiofen framställdes ur tiofen på följande sätt.

2,4-Diformyltiofen framställdes analogt med Goldfarb och medarbetare.⁴⁷ 2-Tiofenaldehyd⁴⁸ bromerades enligt "swamping-metoden"⁴⁹ med brom och aluminiumklorid som katalysator.

4-Brom-2-tiofenaldehyd erhöles i 61 % utbyte. Aldehydfunktionen skyddades⁵⁰ med etylenglykol i 88 % utbyte. Halogen-metall-utbyte följt av formylering med dimetylformamid och hydrolys gav 2,4-diformyltiofen i 55 % utbyte. 2,4-Dimetyltiofen kunde därefter erhållas i 56 % utbyte genom Wolff-Kishner reduktion⁵¹ av dialdehyden.



Ett av de O-alkylerade derivaten framställdes också autentiskt, nämligen 5-metyl-2-metoxitiofen,⁵² genom att behandla 5-metyl-2-jodtiofen med natriummetoxid i närvaro av kopparoxid.

4. STRUKTUR OCH SPEKTROSKOPISKA DATA AV 2-HYDROXITIOFEN-SYSTEMEN OCH DERAS METOXIDERIVAT

Samtliga reaktionsprodukter, erhållna vid försöken beskrivna i de två tidigare avsnitten, har analyserats gaskromatografiskt. För alla nya komponenter har molekylvikterna bestämts genom kombinerad gaskromatografi-masspektroskopi. Tidigare ej kända föreningar har isolerats och strukturbestämts främst med hjälp av NMR-spektroskopi. Ur komplexa reaktionsblandningar isolerades olika produkter med hjälp av preparativ gaskromatografi.

För att illustrera strukturbestämningsarbetet följer här karakteriseringen av 3-tert.butyl-2-hydroxitiofensystemet och dess alkyleringsprodukter. NMR-spektrum av 3-tert.butyl-2-hydroxitiofensystemet i deuterioklorform består av tre band med relativa intensiteterna 1:2:9 vid 7,19, 3,88 och 1,22 ppm lägre fält än tetrametylsilan. Bandet vid lägst fält består av en triplett med uppspaltningen 2,9 Hz. Samma uppspaltning återfinns i dubletten vid 3,88 ppm, medan bandet vid högst fält utgörs av en skarp topp. Dessa data ger, att 3-tert.butyl-2-hydroxitiofensystemet föreligger som 3-tiolen-2-on. De båda andra tänkbara tautomera formerna skulle ha givit upphov till fyra band med de relativa intensiteterna 1:1:1:9.

Enolformen av detta system karakteriserades som acetoxiderivat genom omsättning med överskott acetylklorid. Efter destillation gav produkten ett NMR-spektrum, som bestod av tre skarpa toppar med relativa intensiteterna 2:3:9 vid 6,78, 2,27 och 1,31 ppm respektive. Substituenteffekten från 2-acetoxi- och 3-tert.butylgrupperna medförde, att 4- och 5-protonskiften sammanföll. Men genom att förse provet med skiftreagens ägde små skiftförskjutningar rum, och 4- och 5-protonabsorptionerna gav upphov till en hårt kopplad kvartett, ur vilken den för 4,5-kopplingen karakteristiska konstanten på 5,8 Hz kunde uppmätas.

Vid alkylering av 3-tert.butyl-2-hydroxitiofensystemets Q-salt med metyljodid visade gaskromatogrammet av råprodukten sex toppar A-F med avseende på ökande retentionstider. Masspektra av föreningarna, som gav upphov till topparna A, C och

E angav, att deras molekylvikter var 170 och alltså härrörde från monometylerade produkter. Efter separation med preparativ gaskromatografi visade NMR-spektrum av A-föreningen fyra band med relativa intensiteterna 1:1:3:9 vid 6,68, 6,41, 3,80 och 1,28 ppm respektive. De båda lågfältabsorptionerna utgör ett AB-spektrum med kopplingskonstanten 5,8 Hz karakteristisk för 2,3-disubstituerade tiofener. Treprotonabsorptionen vid 3,80 ppm är skarp och i ett för metoxigruppen karakteristiskt skiftintervall, medan den skarpa toppen vid högst fält härrör från tert.butylgruppen. A-föreningen är alltså den O-alkylerade produkten (26). Metoxigruppens starka +M-effekt medför, att 5-protonens absorption förskjuts mot högre fält än 4-protonens. Att så är fallet, framgår också av NMR-spektrum för 2-metoxitiofen, där aromatabsorptionen vid näst lägst fält innehåller den största och den minsta uppspaltningen, J_{45} och J_{35} , medan den vid lägst fält har uppspaltningar typiska för en 4-protonabsorption (jfr Tabell X).

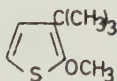
NMR-spektrum härrörande från C-föreningen, som också är en monoalkylprodukt, uppvisar också ett AB-spektrum i aromatdelen, men i detta fall är skiftsdifferensen mellan de båda protonerna betydligt större än i metoxiderivatet (0,69 ppm jämfört med 0,27 ppm). Såväl metyl- som tert.butylabsorptionen har förskjutits till intervall, typiska när dessa grupper sitter på sp^3 -hybriserade kol. Denna förening bör alltså vara 3-metyl-3-tert.butyl-4-tiolen-2-on (28). Den vinyliska kopplingskonstanten är 7,8 Hz alltså betydligt större än J_{45} i tiofener och J_{34} i 3-tiolen-2-oner (jfr Tabell VIII och X).

Den tredje av de monoalkylerade produkterna, E-föreningen, bör då vara 5-metyl-3-tert.butyl-3-tiolen-2-on (30), vilket också överensstämmer med dess NMR-spektrum. 4-Protonabsorptionen är en dublett vid 7,02 ppm med uppspaltningen 2,9 Hz, som också återfinns i en kvartett av dubletter vid 4,24 ppm. Detta band härrör från 5-protonen, och kvartettmönstret med uppspaltningar på 7,2 Hz beror på kopplingar till den geminala metylgruppen, vars absorption är en dublett vid 1,54 ppm. tert.Butylgruppen, som i detta fall sitter på ett sp^2 -hybridiserat kol, har förskjutits mot lägre fält jämfört med i föregående fall och är nu i samma område som tert.butylgruppens absorption i tiofener.

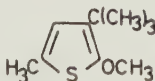
Eftersom den 5-C-monoalkylerade produkten (30) har sura egenskaper, undergår den ytterligare alkylering. Massspektrum av B- och D-föreningarna ger också molekyelfragmenten vid m/e 184. NMR-spektrum av B-föreningen består av fyra band med relativa intensiteterna 1:3:3:9 vid 6,35, 3,82, 2,32 och 1,27 ppm respektive. Treprotonabsorptionen vid 3,82 ppm är en skarp topp, vilket tyder på, att föreningen är ett metoxiderivat dvs 5-metyl-3-tert.butyl-2-metoxitiofen (27). Detta stöds också av finstrukturen i övrigt. Aromatbandet är en kvartett med uppsplattningarna 1,3 Hz, vilket var väntat för den allyliska kopplingen till metylgruppen i 5-positionen. Dess absorption vid 2,32 ppm utgörs också av en dublett med samma uppsplattning. tert.Butylgruppen ger det skift man väntar sig, när den är placerad på ett sp^2 -hybridiserat kol.

NMR-spektrum av D-föreningen visar, att den också har allylisk koppling till en metylgrupp, och att ytterligare en metylgrupp och tert.butylgrupp var placerade på ett sp^3 -hybridiserat kol. Detta derivat är alltså 3,5-dimetyl-3-tert.butyl-4-tiolen-2-on (29). Den tredje tänkbara dialkylprodukten, 5,5-dimetyl-3-tert.butyl-3-tiolen-2-on är oförenlig med D-föreningens NMR-spektrum, men den är också rätt osannolik med tanke på 5-positionens låga reaktivitet.

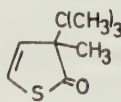
Den sista komponenten, F-föreningen, hade en retentions-tid, som sammanföll med den för 3-tert.butyl-3-tiolen-2-on (31) och var alltså oomsatt utgångsmaterial.



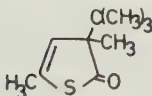
26



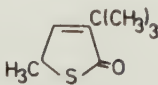
27



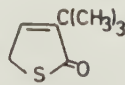
28



29



30



31

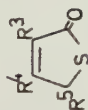
På analogt sätt analyserades reaktionsblandningen vid de övriga alkyleringsförsöken, och fastlades strukturerna för de bildade produkterna. NMR-parametrarna är samlade i tabellerna

VIII-X. Av tabellerna framgår, att såväl skift som kopplingskonstanter faller i väldefinierade intervall för likartade strukturer.

IR-spektroskopi användes som ett komplement för att karakterisera de olika alkylprodukterna och tautomera formerna. Tiolakter³ och selenolakter har karbonylsvängningar, som ligger vid olika frekvens, beroende på om de är konjugerade eller icke-konjugerade. Samtliga under detta arbete undersökta 3-, 4- och 5-alkylsubstituerade α,β -omättade tiolakter har konjugerad karbonylsvängning mellan 1675-1685 cm^{-1} . De icke-konjugerade β,γ -omättade tiolakterna har karbonylsvängning mellan 1705-1715 cm^{-1} . Motsvarande selenolakter har något högre frekvensområden (se Kapitel 9.3). De konjugerade karbonylsvängningarna ligger här mellan 1680-1700 cm^{-1} , medan de icke-konjugerade finns mellan 1715-1725 cm^{-1} . Laktoner, α,β - och β,γ -omättade butenolider, har även de väl separerade karbonylfrekvenser, som ligger vid ännu högre frekvenser än selenolakterna omkring 1750 till 1805.^{10,53,54} Detta visar, att karbonylgruppens konjugationsmöjligheter varierar med heteroatomen i ordningen $\text{S} > \text{Se} > \text{O}$. Ingen av ovannämnda substanser har någon övertygande hydroxylsvängning. Svängningar vid 3350-3430 cm^{-1} är i stället övertoner till karbonylsvängningarna.³² Även om karbonylsvängningarna hos de konjugerade och icke-konjugerade karbonylerna är väl separerade, finns ytterligare sätt att avgöra, vilken isomer som förekommer. Alla konjugerade laktoner i detta arbete har olefiniska ur-plansvängningar, som ger ett eller två starka band vid 770-880 cm^{-1} . De icke-konjugerade ger ett starkt band vid 935-975 cm^{-1} . Olefiniska kol-kol-vibrationer ger för de konjugerade laktonerna svängningar mellan 1605-1665 cm^{-1} och för de icke-konjugerade 1685-1690 cm^{-1} .

Man kan konstatera ur data över de olefiniska C-C-vibrationerna för de konjugerade tiolakterna, att konjugationen med karbonylgruppen blir sämre, när man går från 5- till 3-metylderivatet. Ännu sämre blir konjugationen, om 3-metyl bytes mot tert.butyl som substituent. Detta förefaller rimligt, ty frekvensen för de olefiniska kol-kol-svängningarna ökar betydligt varje gång, som metylsubstituenten flyttas närmare karbonylgruppen och slutligen i 3-position bytes mot en tert.butylgrupp.

Tabell VIII. Kemiska skift (ppm), kopplingskonstanter (Hz) och IR-data (cm^{-1}) för 3-R-4-R-5-R-3-tiolen-2-oner i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz



R^3	R^4	R^5	δ_{R^3}	δ_{R^4}	δ_{R^5}	δ_H^5	J_{5-R^3}	J_{5-R^4}	J_{5-R^5}	$J_{R^3-R^4}$	C=O
H	H	H	6,35	7,62	-	4,16	2,0	2,9	-	5,9	1680
H	H	CH_3	6,21	7,45	1,58	4,54	1,9	2,7	7,3	5,9	1680
H	CH_3	H	6,05	2,22	-	4,02	1,5	0,8	-	1,5	1680
CH_3	H	H	1,87	7,29	-	3,96	2,0	2,9	-	1,5	1675
H	CH_3	CH_3	5,95	2,14	1,58	4,32	1,4	0,7	7,3	1,4	1680
CH_3	H	CH_3	1,82	7,26	1,56	4,33	2,0	3,0	7,2	1,4	1680
CH_3	CH_3	H	1,78	2,12	-	3,85	1,8	0,8	-	0,9	1680
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	1,22	7,19	-	3,88	-	2,9	-	-	1685
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	CH_3	1,25	7,02	1,54	4,24	-	2,9	7,2	-	1680
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,25	7,06	1,05	4,06	-	2,8	-	-	1685
CH_2CHCH_2	H	CH_3	2,99	7,10	1,52	4,38	1,8	2,9	7,2	1,4	1680
$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	CH_3	3,59	6,77	1,42	4,18	1,8	2,8	7,2	1,6	1680

Tabell IX. Kemiska skift (ppm), kopplingskonstanter (Hz) och IR-data (cm^{-1}) för 3-R,R-4-R-5-R-4-tiolen-2-oner i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz



R^3	R^3	R^4	R^5	δ_R^3	δ_R^3	δ_R^4	δ_R^5	$J_{R^4-R^5}$	$J_{R^3-R^4}$	$J_{R^3-R^5}$	C=O
H	H	H	CH ₃	3,40	3,40	5,53	2,10	1,7	2,5	2,5	1710
CH ₃	CH ₃	H	H	1,24	1,24	5,82	6,47	7,6	-	-	1710
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	1,23	1,23	5,47	2,09	1,7	-	-	1710
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	1,20	1,20	1,80	6,17	1,6	-	-	1710
C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	H	1,01	1,20	5,91	6,60	7,8	-	-	1705
C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	1,02	1,23	5,51	2,12	1,7	-	-	1715
CH ₂ CHCH ₂	CH ₂ CHCH ₂	H	CH ₃	2,37	2,37	5,41	2,12	1,6	-	-	1715
CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	3,14/ 2,82a)	3,14/ 2,82a)	5,44	1,82	1,6	-	-	1705

a) De bensyliska vätena är icke identiska och $J = 13,2$ Hz

Tabell X. Kemiska skift. (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för

2-R-3-R-4-R-5-R-oxitiofener i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz



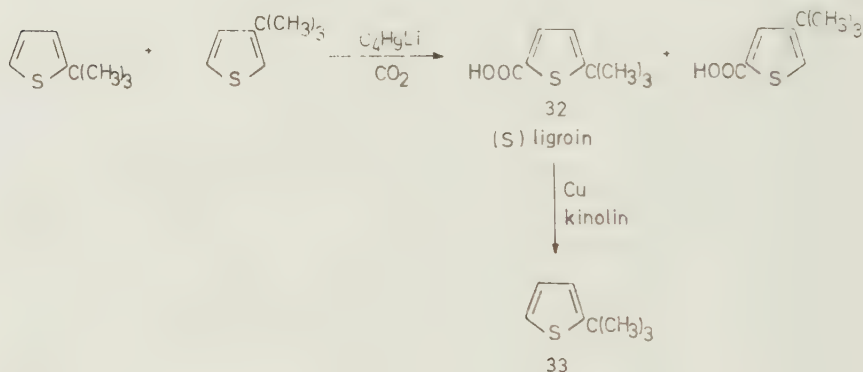
R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	δ _{R²}	δ _{R³}	δ _{R⁴}	δ _{R⁵}	J _{R⁴-R³}	J _{R⁴-R⁵}	J _{R³-R⁵}
CH ₃	H	H	H	3,85	6,13	6,65	6,45	3,7	5,7	1,8
CH ₃	H	H	CH ₃	3,79	5,92	6,32	2,30	3,7	1,2	-
CH ₃	H	CH ₃	H	3,82	6,08	2,14	6,15	0,3	1,1	1,5
CH ₃	CH ₃	H	H	3,78	2,07	6,56	6,42	-	5,8	-
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	3,83	2,02	6,27	2,35	-	1,1	-
CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	3,80	1,28	6,68	6,41	-	5,8	-
CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	3,82	1,27	6,35	2,32	-	1,3	-
CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	4,63/3,82	6,31	6,74	6,69	3,3	5,7	1,8
C(CH ₃) ₃	Br	H	CH ₃	1,39	-	6,38	2,32	-	1,2	-
OCCH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	2,27	1,31	6,78	6,78	-	-a)	-
OCCH ₃	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	2,28	1,30	6,46	2,36	-	1,2	-

a) Efter tillsats av Eu(ForD)₃: J_{R⁴-R⁵} = 5,8 Hz

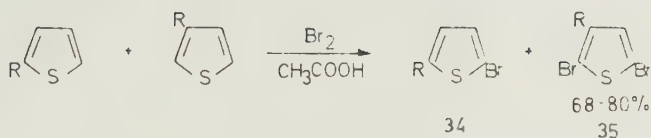
5. 3-ALKYLTIOFENER

5.1 Inledning

Vid framställningen av 3-tert.butyl-2-hydroxitiofenssystemet gjordes en intressant observation. Friedel-Crafts alkylering av tiofen ger blandningar av 2- och 3-substituerade föreningar. Behandlar man tiofen med isobutylen under sur katalys, får man en blandning av 2- och 3-tert.butyltiofen.⁵⁵ 3-tert.-Butylisomeren kunde isoleras i gramskala genom preparativ VPC på destillationsresten från isomerblandningen.⁵⁶ 2-Isomeren



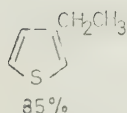
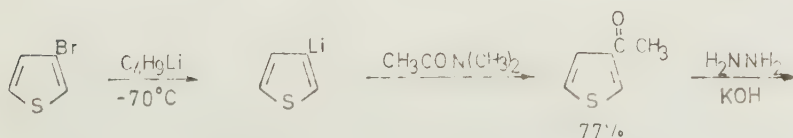
erhölls även genom att först överföra blandningen till syror.³ Syrorna separerades genom omkristallisation ur ligroin. 5-tert.-Butyl-2-tiofenkarboxylsyran (32) är den svårslösligare, och 2-tert.butyltiofen (33) erhöles genom dekarboxylering med koppar-kinolin-metoden.⁵⁷ Det är emellertid betydligt svårare att få 3-isomeren ren. En framkomlig väg visade sig bromering vara med en sådan mängd brom, att 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen (35, $R = t-C_4H_9$) och 5-brom-2-tert.butyltiofen (34, $R = t-C_4H_9$) bildades. Dessa två föreningar destillerades sedan isär. Detta separationsförfarande utfördes även för etyl- och isopropylisomererna (se Kapitel 5.5).



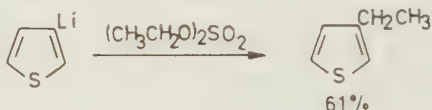
Eftersom målet var att framställa 2-brom-3-tert.butyltiofen, förväntades det, att en ekvivalent butyllitium skulle reagera med den minst hindrade 5-positionen i 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen. Detta antagande var emellertid felaktigt. I stället ägde halogen-metallutbyte rum av båda bromatomerna i ungefär samma grad. Med magnesium, å andra sidan, erhöles den önskade isomeren. Dessa resultat föranledde en systematisk studie av metallering av 3-alkyltiofener och halogen-metallutbyte av deras 2,5-dibromderivat med tillgängliga metallorganiska reagens.

5.2 Syntes av 3-alkyltiofener

Den serie 3-alkyltiofener, som undersöktes, var metyl-, etyl-, isopropyl- och tert.butyltiofen. 3-Metyltiofen är kommersiellt tillgänglig, medan isomerfri 3-etyltiofen framställdes på följande sätt. Utgående från 3-bromtiofen⁵⁸ fram-

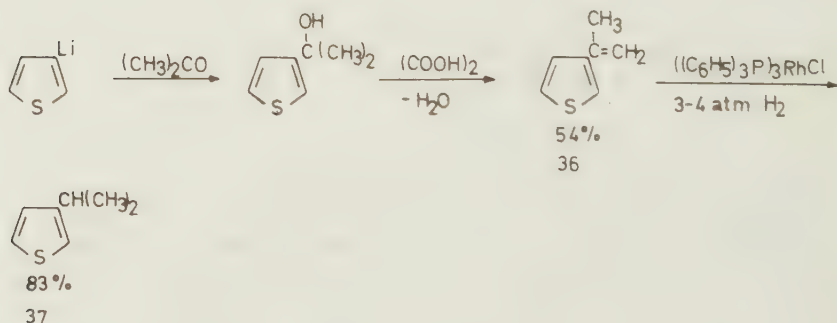


ställdes 3-acetyltiofen enligt Taft och medarbetare.⁵⁹ Denna reducerades sedan enligt Wolff-Kishner-reduktionen.⁵¹ Ytterligare ett sätt användes för att framställa 3-etyltiofen.



3-Tienyllitium framställdes ur 3-bromtiofen och etylerades direkt med dietylsulfat. Den förra metoden var att föredraga, ty den senare bör inte utföras i för stor skala. Först vid +15°C sker en kraftigt exoterm reaktion mellan dietylsulfat och 3-tienyllitiet. Under sådana omständigheter kan omlagring och ringöppning av 3-tienyllitiet eventuellt inträffa.⁶⁰⁻⁶²

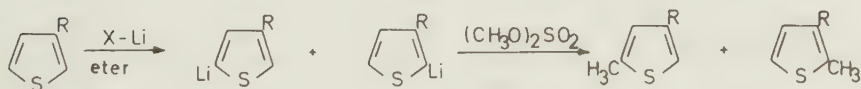
Isomerfri 3-isopropyltiofen framställdes enligt en väg, som utarbetats för 2-isopropyltiofen.⁶³ 2-(3-Tienyl)-isopren (36) framställdes genom omsättning av 3-bromtiofen med butyl-



litium, aceton och oxalsyra. 2-(3-Tienyl)-isopren (36) hydredes därefter med tris(trifenylfosfin)klorröidium(I) (Wilkinson-katalysator)⁶⁴ till 3-isopropyltiofen (37). 3-tert.-Butyltiofen erhöles genom att reducera 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen med butyllitium.

5.3 Metallerings av 3-alkyltiofener

Metalleringar utfördes, förutom på de fyra ovannämnda 3-alkylderivaten, också på 3-metoxitiofen.⁶⁵ Som metallorganiska reagens användes n-butyllitium, n-butyllitium-tetrametyletylen-diamin (TMEDA) komplex, diisopropylaminlitium (Dipa-Li), n-butyllitium-tetraetyletylen-diamin (TEEDA) komplex, tert.butyllitium och tert.butyllitium-TMEDA komplex. Litiumderivaten karakteriserades som metylderivat, efter omsättning med dimetylsulfat, en väg som använts tidigare.⁶⁶ Förmodligen förskjuts ej jämvikten mellan de olika tienyllitiumderivaten vid omsättning med dimetylsulfat, eftersom reaktionen sker mycket snabbt, och båda litiumderivaten bör vara lika reaktiva. Utbytena av metylderivaten var höga, och analyser av isomerfördelningen utfördes lätt i de flesta fall genom gaskromatografi (VPC) eller i en del fall genom NMR-spektroskopi. Vidare undveks sådana komplikationer som hydrolys, vilka gärna äger rum, när tienyllitiumderivat uppfångas som karboxylsyror med kolsyrais. Resultaten av metalleringsförsöken är samlade i Tabell XI.



R = CH₃; C₂H₅; CH(CH₃)₂; C(CH₃)₃; OCH₃

Den protofila metalleringsmekanismen för tiofen, som föreslagits av Gronowitz⁶⁷ samt Shirley och Barton,⁶⁸ var i överensstämmelse med den till 5-positionen dirigerande effekten av 3-alkylsubstituenterna. Protonen i 5-positionen blev på grund av den induktiva (+I)-effekten från 3-alkylsubstituenten surare än 2-protonen.⁶⁹ Vidare visade Gronowitz och Halvarson⁷⁰ genom en väte-isotop-effekt, att eliminering av vätet var det hastighetsbestämmande steget. Detta betonades ytterligare av Shirley och Barton.⁶⁸ Att fler effekter än den protofila var inblandade,

Tabell XI. Isomerfördelning och totalutbyte vid metallering av 3-substituerade tiofener, analys via metylderivat (i eterlösningar)

	Metallerings- reagens X-Li			Totalt utbyte
		%	%	%
R = CH ₃	n-BuLi	80	20	79
	n-BuLi-TMEDA	93	7	79
	n-BuLi-TEEDA	84	16	69
	Dipa-Li	76	24	55
	t-BuLi ^{a)}	90	10	58
	t-BuLi ^{a)} -TMEDA	90	10	73
R = CH ₂ CH ₃	n-BuLi	85	15	75
	n-BuLi-TMEDA	97	3	79
R = CH(CH ₃) ₂	n-BuLi	95	5	69
	n-BuLi-TMEDA	99	1	66
R = C(CH ₃) ₃	n-BuLi	99	1	73
	n-BuLi-TMEDA	100	0	72
R = OCH ₃	n-BuLi	13	87	73
	n-BuLi ^{b)}	7	93	75
	n-BuLi ^{b)} -TMEDA	11	89	78
	Dipa-Li ^{c)}	1	99	54
	Dipa-Li ^{d)}	1	99	62
	Dipa-Li ^{b, d)}	4	96	60

a) t-BuLi i pentan

b) n-BuLi i eter-hexan (1:1)

c) återloppskokning i 30 minuter

d) återloppskokning i 150 minuter

är uppenbart. Den steriska effekten framträder tydligt. Från resultaten i Tabell XI framgår, att med ökande storlek på 3-substituenten minskar andelen metallering i 2-position. Sålunda erhålles med 3-tert.butyltiofen och n-butyllitium endast 1 % 2,3-isomer. Även storleken på det metallorganiska reagenset tycks vara av betydelse. Trots att n-butyllitium-TMEDA komplexet är ett snabbare metalleringsreagens,⁷¹ varvid selektiviteten bör minska, övervägde de steriska kraven, och man fick en ännu markantare 5-substitution med detta metalleringsreagens än med enbart butyllitium. Även Gilman och Spatz betonade de steriska kraven vid metalleringsreaktioner.⁷²

Att döma av experimenten med 3-metyltiofen verkar det, som om de steriska kraven från tert.butyllitium var något större än n-butyllitium. Däremot gav inte användandet av tert.butyllitium-TMEDA någon större selektivitet för 5-position än n-butyllitium-TMEDA. Inte heller gick det att öka selektiviteten genom att använda tetraetyletylen-diamin (TEEDA)- istället för TMEDA-komplex.

Med N,N-diisopropylaminlitium erhöles störst andel 2-metallering. Under detta arbete har det blivit uppenbart, att N,N-diisopropylaminlitium är ett svagare metalleringsreagens än n-butyllitium. Man kan emellertid konstatera, att det mindre reaktiva reagenset inte alltid är det mera selektiva. Tydligt har den ovan nämnda steriska effekten en avgörande betydelse. Vidare kan det vara tveksamt, om den induktiva effekten från en 3-metyl-substituent, som inte är särskilt stor, bör sänka 2-protonens surhetsgrad så mycket, att denna effekt ensam är ansvarig för den andel på enbart 20 %, som 2,3-isomeren utgör med n-butyllitium som metalleringsreagens. Även den steriska faktorn kan spela en avgörande roll. Som resultat av dessa experiment och från metallering av 3-metoxitiofen (se nedan) verkar det, som om N,N-diisopropylaminlitium har de lägsta steriska kraven av samtliga i detta arbete använda metalleringsreagens.

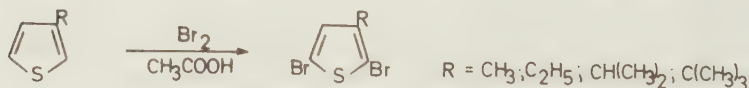
Vidare studerades metallering av 3-substituerade tiofener med substituent, som styr metallering till 2-position, exempelvis 3-metoxitiofen. Dylika substituent ökar metallerings-hastigheten, samtidigt som de dirigerar till ortoposition. Bensen metalleras ej av butyllitium, medan anisol metalleras selektivt i ortoposition.⁷³ Den induktiva elektroniska (-I)-effekten från metoxigruppen förstärktes under reaktionens gång

av den dirigerande effekten från syreatomens fria elektronpar. Dessa båda effekter verkade i samma riktning och var förmodligen orsaken till den höga andelen 2-metallering.⁶⁹ Även om skillnaden är liten, så gav n-butyllitium-TMEDA som väntat, med tanke på den steriska faktorn, mer av 3,5-isomeren. Vidare gav N,N-diisopropylaminlitium nästan selektiv metallering i 2-position. Detta kan säkerligen också tillskrivas den steriska faktorn, eftersom detta metalleringsreagens även gav störst andel 2-metallering med 3-metyltiofen.

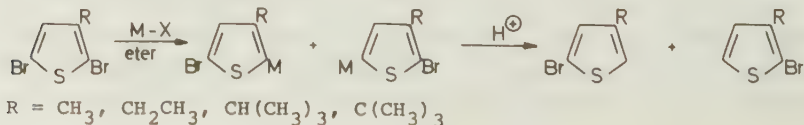
Meth-Cohn och medarbetare⁷⁴ presenterade ett annorlunda metalleringsmönster med n-butyllitium, n-butyllitium-TMEDA komplex och N,N-diisopropylaminlitium som metalleringsreagens vid metallering av 3-metyltiofen. Detta kan förmodligen bero på, att de endast använde NMR som analytiskt instrument, medan NMR- och IR-spektroskopi samt gaskromatografi i kombination med masspektroskopi användes för att bestämma isomerfördelningen i detta arbete.

5.4 Halogen-metallutbyte av 2,5-dibrom-3-alkyltiofener

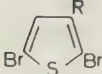
Halogen-metallutbytena utfördes på 3-metyl-, 3-etyl-, 3-isopropyl- och 3-tert.butyl-2,5-dibromtiofener. Dessa framställdes genom dibromering av motsvarande 3-alkyltiofener.



Som metallerrande reagens användes n-butyllitium, n-butyllitium-TMEDA, magnesium- och etylmagnesiumbromid. Litiumderivaten karakteriserades som hydrolysisprodukter. Analys av isomerfördelningen på hydrolysisprodukterna utfördes i de flesta fall genom gaskromatografi och i en del fall med NMR-spektroskopi. Resultaten visas i Tabell XII.



Tabell XII. Isomerfördelning och totalutbyte vid halogen-
-metallutbyte av 2,5-dibrom-3-alkyltiofener,
analys via hydrolysprодукt (i eterlösningar)

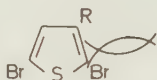
	Metallorganiskt reagens			Totalt utbyte
	M-X	%	%	%
R = CH ₃	n-C ₄ H ₉ Li	19	81	88
	n-C ₄ H ₉ Li ^{a)}	15	85	78
	n-C ₄ H ₉ Li ^{b)}	17	83	88
	C ₂ H ₅ MgBr	17	83	77
	n-C ₄ H ₉ Li-TMEDA	5	95	68 ^{c)}
	Mg	15	85	50
R = CH ₂ CH ₃	n-C ₄ H ₉ Li	23	77	81
	C ₂ H ₅ MgBr	20	80	73
	n-C ₄ H ₉ Li-TMEDA	7	93	65 ^{c)}
	Mg	13	87	49
R = CH(CH ₃) ₂	n-C ₄ H ₉ Li	28	72	70
	C ₂ H ₅ MgBr	23	77	74
	n-C ₄ H ₉ Li-TMEDA	10	90	61 ^{c)}
	Mg	11	89	70
R = C(CH ₃) ₃	n-C ₄ H ₉ Li	57	43	80
	n-C ₄ H ₉ Li ^{a)}	56	44	80
	C ₂ H ₅ MgBr	64	36	80
	n-C ₄ H ₉ Li-TMEDA	13	87	68 ^{c)}
	Mg	6	94	78

a) n-C₄H₉Li i hexan

b) n-C₄H₉Li i eter-hexan (1:1)

c) Jfr Tabell XIII

Vid halogen-metallutbytesreaktionerna förekommer, förutom de induktiva och steriska effekter, som nämnts ovan, en sterisk "release"-effekt. Denna innebär, att 2-bromatomen interagerar steriskt med 3-alkylsubstituenten. Ju större 3-alkylsubstituenten är, desto mera ökar 2-bromatomens reaktivitet. Medan



2,5-dibrom-3-metyltiofen, med n-butyllitium, gav 19 % 2-litiumderivat, ökade andelen till 57 % med 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen.

Halogen-metallutbyte har beskrivits som en nukleofil substitution av halogen och ett utbyte mellan litium och en elektropositiv halogenatom. Möjligheten för utbyte är direkt proportionell mot graden av positiv polariserbarhet för halogenatomen.⁷⁵

När butyllitium-TMEDA användes som metallorganiskt reagens, var den relaxerande effekten inte så uttalad. Andelen 2-substitution varierade mellan 5 och 13 % för 3-metyl- och 3-tert.butylderivaten. Överhuvudtaget var 2-substitutionsandelen låg. Detta kan bero på, att n-butyllitium-TMEDA komplexet var så stort, att det steriska hindret från 3-alkylsubstituenten verkade dämpande för attack vid 2-bromsubstituenten (jfr ovan).

Reaktionen mellan n-butyllitium-TMEDA komplexet och 2,5-dibrom-3-alkyltiofener komplicerades av metallering i 4-positionen. n-Butyllitium-TMEDA komplexet har en hög metalleringstendens. Gjøs visade, att 2-jodtiofen och fenyllitium-TMEDA komplexet gav 2-jod-5-tienyllitium, medan 2-jodtiofen och fenyllitium gav 2-tienyllitium.⁷⁶ Metallering i β -position kan således tävla med halogen-metallutbyte i α -position vid omsättningen av 2,5-dibrom-3-alkyltiofener med n-butyllitium-TMEDA. Detta kan konstateras vid analys av dibromalkylfraktionen med hjälp av VPC och NMR-spektroskopi. Produktfördelningen redovisas i Tabell XIII. I denna finns även 2,4-dibrom-3-alkyltiofen.

Tabell XIII. Produktfördelningen vid halogen-metallutbyte av 2,5-dibrom-3-alkyltiofener med BuLi-TMEDA komplexet i eterlösning. Analys via hydrolysisprodukter

R					
	%	%	%	%	%
CH ₃	78	4	14	2	2
CH ₂ CH ₃	79	6	9	5	1
CH(CH ₃) ₂	78	8	1	13	-
C(CH ₃) ₃	74	11	0,1	15	-

För bildandet av 2,4-dibrom-3-alkyltiofener föreslås följande reaktionsväg.



Omlagringar, som framgår av ovanstående schema, uppstår, då den termodynamiskt stabilaste aryllitiumföreningen ej bildas omedelbart⁶¹ (översiktsartikel Ref. 77). Liknande omlagringar upptäcktes av Reinecke och Adickes, då halotiofener omsattes med kaliumamid i flytande ammoniak.⁷⁸ Dessa reaktionstyper är även vanliga i andra fall av Ciné-substitution, som inte går över

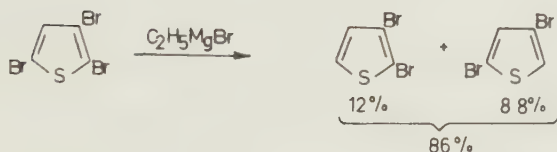
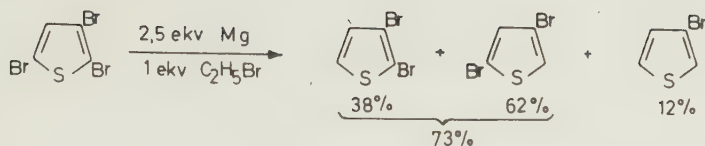
benzynliknande intermediat.⁷⁹ Holm försökte visa närvaro av dehydrotiofen genom att fånga detta med furan. Efter att ha omsatt 2-brom-3-jodtiofen med etyllitium vid -60°C , skulle det så bildade 2-brom-3-tienyllitiet kunna spalta av litiumbromid. Emellertid fanns inga bevis för att detta skedde.⁸⁰ I detta arbete gjordes därför inga försök att påvisa den dehydrotiofen, som skulle kunna bildas efter litiumbromidavspaltning av 2,5-dibrom-4-alkyl-3-tienyllitium (38).

Tabell XIII visar också, att andelen 2,4-dibrom-3-alkyltiofen minskar med storleken på alkylgruppen. Detta kan förklaras med, att det steriska hindret för metallering i 4-position av 2,5-dibrom-3-alkyltiofen ökar, samtidigt som +I-effekten verkar dämpande i samma riktning. Metallering bör vara det hastighetsbestämmande steget vid bildandet av omlageringsprodukten.

Med etylmagnesiumbromid erhöles en isomerfördelning, som var lik den som bildades med n-butyllitium. Likheten vad beträffar reaktivitet och steriska krav bör därför vara påfallande mellan dessa båda metalleringsreagens.

Direkt grignardering med magnesium gav helt andra isomerfördelningar, än de som erhöles med n-butyllitium och etylmagnesiumbromid, vid vilka som ovan framhållits, den steriska "release"-effekten var av dominerande betydelse. Magnesium var känsligt för det steriska hindret på så sätt, att 3-alkylsubstituenten tycks hindra magnesium att reagera i 2-position. För syntes av 3-tert.butyl-2-tienyllitium är den hittills enda kända metoden, att genom en tvåstegssyntes omsätta 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen först med magnesium (se Tabell XII) och därefter med butyllitium.

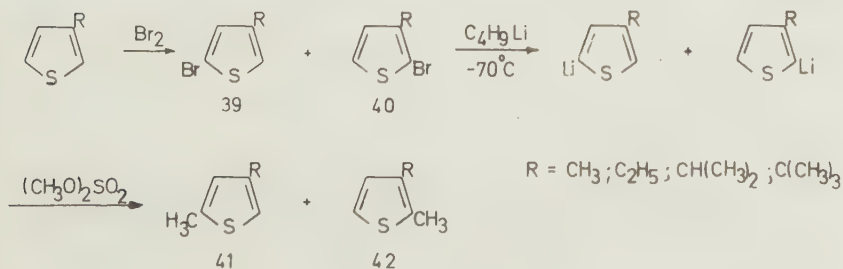
Man kan notera, att direkt grignardering med magnesium av bromtiofen i eterlösning skedde i heterogena system. Övriga halogen-metallutbytesprocesser i detta arbete utfördes i homogena system. Gronowitz fann, att överskott av magnesium under "entrainment"-betingelser minskade reaktiviteten i 2-position hos 2,3,5-tribromtiofen.⁸¹ Om den steriska interaktionen från 3-bromsubstituenten är av betydelse, kan detta direkt jämföras med den steriska interaktion, som 3-alkylsubstituenten har med magnesium hos 2,5-dibrom-3-alkyltiofenerna.



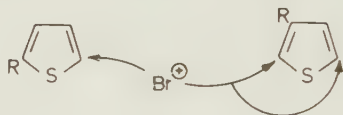
5.5 Autentiska synteser av 3-alkyltiofenderivat

En del av produkterna i dessa metallerings- och halogen-metallutbytesreaktioner förekom i så liten mängd, att deras närvaro säkerställdes genom att syntetisera dem på annat sätt.

3-Alkylbromisomererna (39, 40) framställdes genom monobromering av 3-alkyltiofener med brom i isättika. Motsvarande 3-alkylmetylisomerer (41, 42) erhöles efter omsättning med butyllitium och dimetylsulfat. De autentiskt framställda föreningarna har samma spektroskopiska data som motsvarande substanser ovan.



Vid elektrofil aromatisk substitution av tiofen är α -positionerna de reaktivaste (översiktsartikel 82). Detta medför, att 2-alkyltiofener bör bromeras i 5-position och 3-alkyltio-



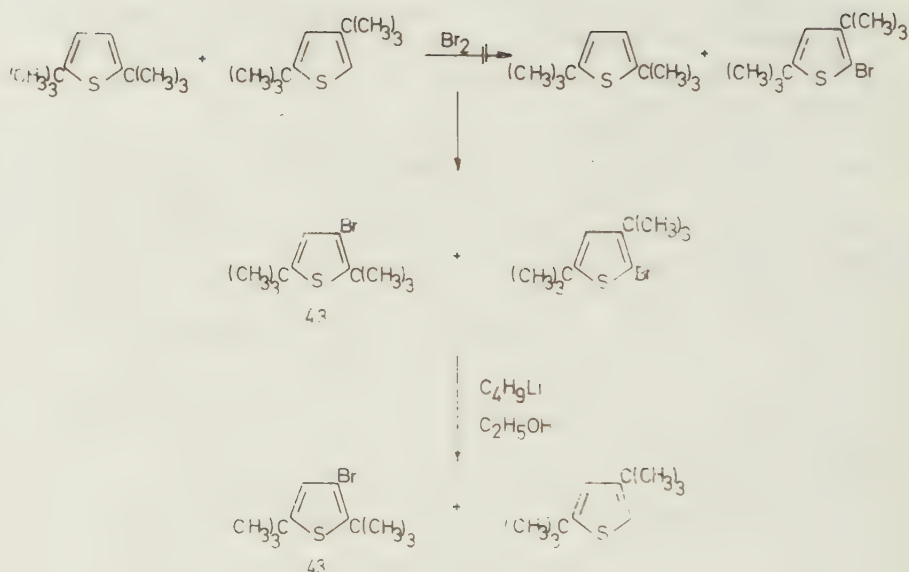
fener i 2- eller 5-position. Vid monobromering av 3-alkyltiofener erhöles följande isomerfördelning (se Tabell XIV).



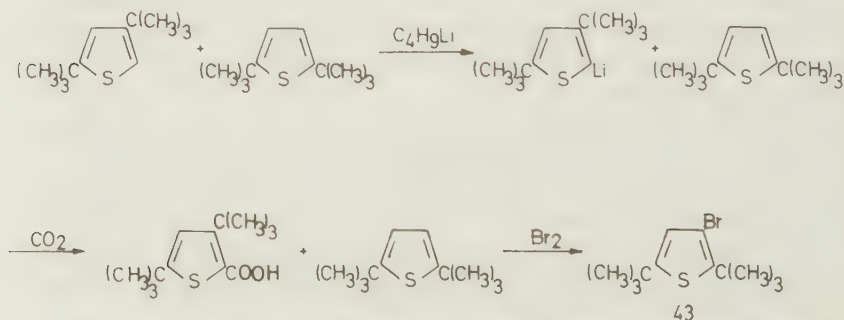
Tabell XIV. Procentuella isomerfördelningen vid bromering av 3-alkyltiofen

			Totalutbyte %
R = CH ₃	-	100	65
R = CH ₂ CH ₃	-	100	71
R = CH(CH ₃) ₂	5	95	66
R = C(CH ₃) ₃	81	19	67

Det är känt, att 3-metyltiofen bromeras uteslutande i 2-position.⁸³ 3-tert.Butyltiofen bromerades emellertid, under dessa betingelser, till största delen i 5-position. Detta kan tyda på, att bromeringen var känslig för det steriska hindret av



Om 2,5-ditert.butyl-3-bromtiofen (43) önskas för vidare reaktioner, kan nämnda syntesmetod av denna substans vara att föredraga framför en tidigare beskriven.^{87,88} Denna innebar metallering av isomerblandningen av 2,4- och 2,5-ditert.butyltiofen och karbonering av 2,4-ditert.butyl-5-tienyllitiet enligt följande:



Wynberg och Wiersum presenterade en annan separationsmetod, som innebar syntes av kvicksilversaltet i den lediga α -positionen av 2,4-ditert.butyltiofen.⁵⁶

5.6 Analys av metallerings- och halogen-metallutbytesförsöken

Som nämnts ovan karakteriserades tienyllitiumföreningarna som metylderivat, vilka analyserades gaskromatografiskt och NMR-spektroskopiskt samt strukturbestämde med kombinationen gaskromatografi-masspektroskopi.

NMR-parametrarna för föreningarna, som var föremål för metalleringar, framgår av Tabell XV. Ringprotonerna för 3-alkylderivat gav hårt kopplade spektra och skift, och kopplingskonstanter erhöles ur simulerade ABCX-spektra.⁸⁹ Ju flera metylgrupper som placerades på CH_x -kolatomen, desto lägre blev skiftet för H_x -absorptionen. Samma trend fanns också för H_x -absorptionen i de 2,5-dibromsubstituerade derivaten (jfr Tabell XVIII). Även 4-protonens skift försköts mot lägre fält, när förgreningen på sidokedjan ökade.

NMR-data för metylföreningarna, som bildades vid metalleringsförsöken, finns samlade i Tabellerna XVI och XVII. 3-Alkyl-2-metyltiofenerna var enkla att karakterisera genom deras stora koppling mellan 4- och 5-protonerna. Vad 3-alkyl-5-metyltiofenerna beträffar hade 2- och 4-protonerna för tre av fallen så lika skift, att den karakteristiska 2,4-kopplingen inte gick att uppmäta. Däremot uppvisade 4-protonbandet upp- spaltningar härrörande från den allyliska kopplingen till metylgruppen i 5-positionen.

Monobromderivaten, som erhöles vid halogen-metallutbytet och vars NMR-parametrar finns i Tabellerna XIX och XX, gick bra att skilja åt med hjälp av ringkopplingskonstanterna J_{45} och J_{24} . De transmetallerade produkternas NMR-data återfinns i Tabell XXI. Skift och kopplingskonstanter ligger inom ramen för de förväntade med tanke på de tidigare erhållna värdena för mono- och disubstituerade tiofener.^{90,91}

Tabell XV.

Kemiska skift (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för 3-substituerade tiofener utan lösningsmedel vid 60 MHz

Substituent	$\delta(\text{CH}_3)_n$	δ_{CH_x}	δ_{H^2}	δ_{H^4}	δ_{H^5}	$J(\text{CH}_3)_n - \text{CH}_x$	J_{25}	J_{45}	J_{24}	$J_{5-\text{CH}_x}$	$J_{4-\text{CH}_x}$	$J_{2-\text{CH}_x}$
CH_3	-	2,08	6,60	6,66	6,91	-	3,05	4,75	1,31	0,35	0,35	1,0
CH_2CH_3	1,12	2,53	6,65	6,72	6,94	7,4	2,97	4,84	1,39	0,35	0,35	1,0
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1,13	2,85	6,66	6,77	6,94	6,7	3,12	5,36	1,32	0,30	0,40	1,0
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,22	-	6,74	6,90	6,96	-	3,01	5,07	1,46	-	-	-
OCH_3	3,72	-	6,16	6,69	7,09	-	3,20	5,35	1,55	-	-	-

Tabell XVI.

Kemiska skift (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för 3-substituerade 2-metyltiofener i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

Substituent	$\delta(\text{CH}_3)_n$	δ_{CH_x}	$\delta_{2-\text{CH}_3}$	δ_{H^4}	δ_{H^5}	$J(\text{CH}_3)_n - \text{CH}_x$	J_{45}	$J_{4-\text{CH}_x}$
CH_3	-	2,06	2,25	6,67	6,86	-	5,2	0,40
CH_2CH_3	1,15	2,51	2,30	6,74	6,90	7,2	5,2	-
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1,16	2,96	2,32	6,80	6,32	6,7	5,3	0,35
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,36	-	2,52	6,83	6,93	-	5,2	-
OCH_3	3,73	-	2,25	6,69	6,87	-	5,5	-

Tabell XVII. Kemiska skift (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för 3-substituerade 5-metyltiofener i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

Substituent	$\delta(\text{CH}_3)_n$	δ_{CH_x}	$\delta_{5\text{CH}_3}$	δ_{H^2}	δ_{H^4}	$J(\text{CH}_3)_n - \text{CH}_x$	J_{24}	$J_{4-5\text{CH}_3}$	$J_{2-\text{CH}_x}$
CH_3	-	2,15	2,38	6,58	6,52	-	-	1,1	1,1
CH_2CH_3	1,16	2,53	2,39	6,55	6,55	7,2	-	1,0	-
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1,21	2,84	2,41	6,58	6,58	6,6	-	0,8	-
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,28	-	2,44	6,65	6,71	-	1,5	1,0	-
OCH_3	3,73	-	2,38	5,93	6,39	-	1,7	1,1	-

Tabell XVIII. Kemiska skift (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för 2,5-dibrom-3-alkyltiofener i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

Substituent	$\delta(\text{CH}_3)_n$	δ_{CH_x}	δ_{H^4}	$J(\text{CH}_3)_n - \text{CH}_x$	$J_{4-\text{CH}_x}$
CH_3	-	2,08	6,62	-	0,35
CH_2CH_3	1,11	2,48	6,71	7,4	-
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1,17	3,03	6,80	6,7	0,40
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,39	-	6,83	-	-

Tabell XIX. Kemiska skift (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för 2-brom-3-alkyltiofener i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

Alkyl	$\delta(\text{CH}_3)_n$	δCH_x	δH^4	δH^5	$\text{J}(\text{CH}_3)_n - \text{CH}_x$	J_{45}	J_{4-CH_x}	J_{5-CH_x}
CH_3	-	2,12	6,62	6,98	-	5,6	0,40	0,35
CH_2CH_3	1,14	2,54	6,74	7,09	7,4	5,5	-	-
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1,20	3,07	6,79	7,14	6,7	5,6	0,35	0,55
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,40	-	6,80	7,01	-	5,6	-	-

Tabell XX. Kemiska skift (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för 5-brom-3-alkyltiofener i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

Substituent	$\delta(\text{CH}_3)_n$	δCH_x	δH^2	δH^4	$\text{J}(\text{CH}_3)_n - \text{CH}_x$	J_{24}	J_{2-CH_x}	J_{4-CH_x}
CH_3	-	2,12	6,76	6,76	-	-	-	-
CH_2CH_3	1,18	2,56	6,77	6,86	7,4	1,6	1,1	0,40
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1,20	2,88	6,76	6,90	6,8	1,9	0,9	0,40
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,30	-	6,80	7,00	-	1,8	-	-

Tabell XXI. Kemiska skift (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för 2,4-dibrom-3-alkyltiofener i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

Substituent	$\delta(\text{CH}_3)_n$	δCH_x	δH^5	$\text{J}(\text{CH}_3)_n - \text{CH}_x$	J_{5-CH_x}
CH_3	-	2,18	7,15	-	0,35
CH_2CH_3	1,11	2,64	7,15	7,4	-
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1,33	3,06	7,13	6,8	-
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,55	-	7,05	-	-

Karakteristiska band i IR-spektra av tiofenderivat framställda i detta arbete kan sammanfattas på följande sätt:

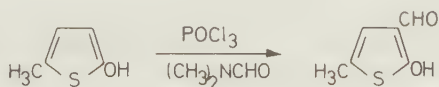
1. Samtliga 3-substituerade tiofener hade en kraftig CH-ur plansvängning vid $760\text{--}785\text{ cm}^{-1}$.

2. 2,3- och 2,4-disubstituerade tiofener kunde särskiljas. 2,3-Disubstituerade tiofener hade samtliga starka band mellan $690\text{--}720\text{ cm}^{-1}$. 2,4-Disubstituerade visade motsvarande band mellan $730\text{--}740\text{ cm}^{-1}$. Andra tecken på 2,4-disubstitution var svängningar mellan $830\text{--}840\text{ (m-s) cm}^{-1}$, medan motsvarande för 2,3-disubstitution som regel låg mellan $875\text{--}895\text{ cm}^{-1}$. Vidare fanns band från 2,4-disubstituerade tiofener (m-s) mellan $1185\text{--}1215\text{ cm}^{-1}$, medan 2,3-disubstitution gav band mellan $1215\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$.

3. De 2,3,5-trisubstituerade tiofenerna hade samtliga ett starkt band mellan $820\text{--}830\text{ cm}^{-1}$.

6. 2-HYDROXITIOFENSYSTEMETS ELEKTROFILA SUBSTITUTIONSREAKTIONER

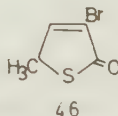
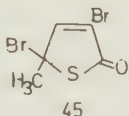
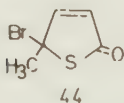
Av 2-hydroxitiofensystemets elektrofila substitutionsreaktioner är inte särskilt mycket undersökt. Demerseman och medarbetare påstod, att 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet undergick Vielsmeyer-formylering i 3-position.⁹² När Hurd och Kreuz



omsatte 2-hydroxitiofensystemet med brom i koltetraklorid vid -5°C , kunde de konstatera, att förbrukningen av brom bara var 0,31 mol per mol av hydroxysystemet.⁵ Under samma betingelser förbrukade fenol kvantitativa mängder brom. När de upprepade försöket med 2-hydroxitiofensystemet vid 25°C , förbrukades en ekvivalent mängd brom. Vad som egentligen bildades förblev ett mysterium. I detta arbete har försök gjorts att omsätta det osubstituerade samt 5-metyl- och 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet med pyridinperbromid, pyridinbromidperbromid och N-bromsuccinimid.

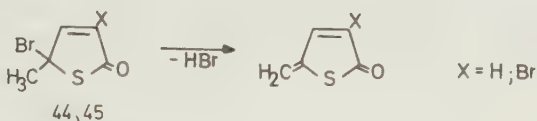
Pyridinperbromid⁹³ är ett bromeringsreagens, där brom är komplexbundet till det heterocykliska kvävet. Vid bromeringsreaktionen utvecklas bromväte, som effektivt tas upp av pyridin. Reaktionen utfördes på så sätt, att bromeringsreagenset, vid rumstemperatur, sattes till substratet i koltetraklorid. När substratet var 5-metyl-2-hydroxitioufensystemet, föll pyridinhydrobromid ut. Gaskromatografiska undersökningar visade däremot, att bromerad 2-hydroxitioufen och utgångsmaterial saknades. Även då omvänt tillsättningsförfarande prövades, blev resultatet, att utgångsmaterialet förbrukades, men inga bromerade 2-hydroxitioufener kunde påvisas. Då reaktionstemperaturen sänktes till 0°C, återvanns nästan allt utgångsmaterial oomsatt, även då reaktionstiden förlängdes. Några procent av en bromerad produkt erhöles dock med tyngsta fragment m/e 192/194. Andra produkter kunde inte upptäckas, trots att reaktionerna följdes med VPC.

Något bättre resultat gav bromering av 5-metyl-2-hydroxitioufensystemet med pyridinbromidperbromid.⁹⁴ Detta reagens liknar brom i sitt sätt att reagera. Reaktionen följdes med kombinerad gas- och masspektroskopi. Efter hand som utgångsmaterialet förbrukades, ökade en produkt, (44), påtagligt, som hade kortare retentionstid på VPC än utgångsmaterialet och ett tyngsta fragment i masspektrum med m/e 112. Ytterligare två komponenter med högsta massstalen m/e 190/192 (45) och m/e 192/194 (46) bildades i mindre mängder. När allt bromeringsreagens tillsatts, var sammansättningen mellan de tre komponenterna (44-46) 91, 4 och 5 % respektive. Troliga strukturer för de tre föreningarna utgör:



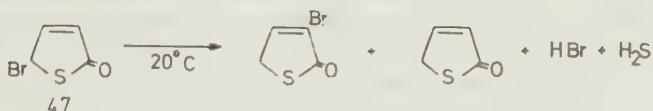
5,5-Brommetyl-3-tiolen-2-on (44) är emellertid inte stabil. Efter upparbetning och pelarkromatografi försvann den nästan helt. Förmodligen spaltar den spontant bromväte, vilket också indikeras av dess masspektrum, som inte uppvisar någon moleky-

topp men ett fragment $(M-HBr)^+$. Samma sak gäller för (45), varvid alkylidenföreningar uppkommer enligt:



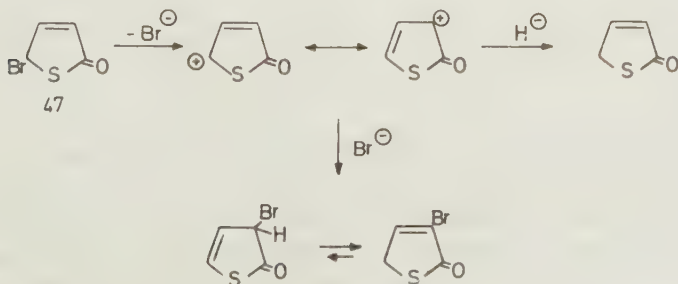
Dylika 5-alkylidenföreningar är relativt stabila.³² 5-Bromatomen, som satt i allylisk position, hydrolyserades lätt vid extraktion med vatten under upparbetningsproceduren (se Experimentell Del).

Att (44) och (45) var instabila föreningar kunde även förväntas på grund av, att 5-brom-3-tiolen-2-on (47) trots flera försök^{2,32} endast lyckades framställas av Jakobsen.⁹⁵ Han fann, att (47) inte var stabil ens under $-20^{\circ}C$. Vid rumstemperatur omlagrade (47) snabbt enligt:



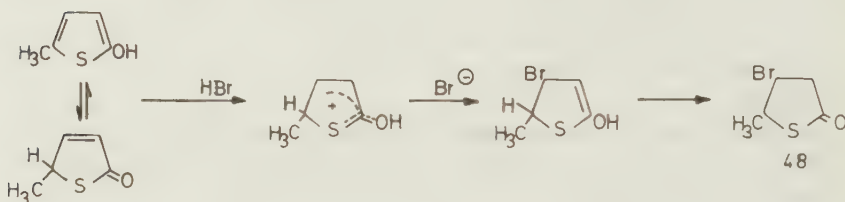
Hörnfeldt fann, att vid oxidation av 5-brom-2-tiofenbor-syra med väteperoxid bildades tiolaktonprodukter med högre molekylvikt.⁹⁶

Detta tyder på, att allyliska 5-bromatomer i konjugerade tiolaktonföreningar är ytterst reaktiva. Jakobsen⁹⁵ föreslog följande mekanism för omlagring av (47).

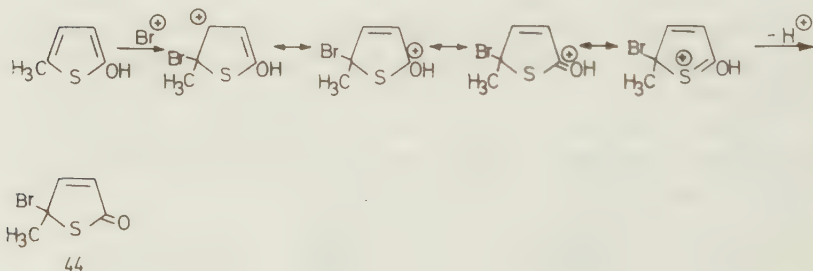


5-Klor-3-tiolen-2-on är betydligt stabilare än 5-bromanalogen (47).⁹⁵

Små mängder av en produkt (48) bildades, som hade molekylfragmentet m/e 194/196. Följande mekanism för uppkomst av (48) kan föreslås:



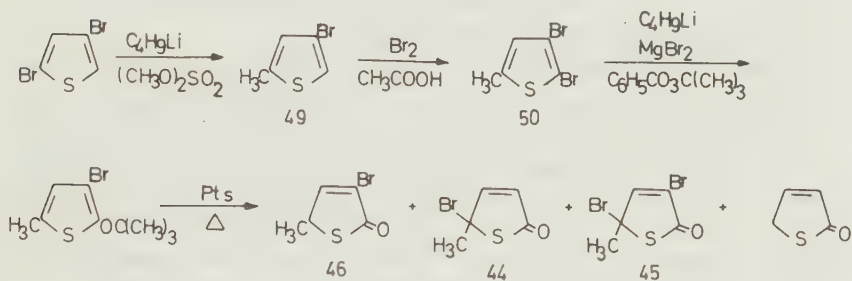
Resultaten ovan visar, att 5-positionen i 5-metyl-2-hydroxiotiolfenssystemet är den reaktivaste vid elektrofil substitution med Br^+ som reagens. Hur mycket av 3-bromisomeren, som bildades omedelbart, är svårt att bestämma, eftersom denna isomer även erhöles som omlagringsprodukt. 4-Positionen reagerade inte vid elektrofil substitution utan enbart vid nukleofil attack (se s 11). För den elektrofila substitutionen i 5-position föreslås följande mekanism:



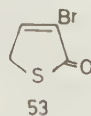
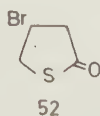
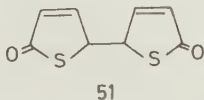
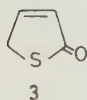
Eftersom reaktionen utfördes i isättika vid låg temperatur, verkar en radikalmekanism mindre trolig.

Den stabilare föreningen, 3-brom-5-metyl-3-tiolen-2-on (46), kunde också framställas på autentisk väg ur 2,4-dibromtiofen.⁴⁶ Denna omsattes med butyllitium, följt av dimetyl-

sulfat, och gav 4-brom-2-metyltiofen (49),⁹⁷ som bromerades med brom i isättika till 4,5-dibrom-2-metyltiofen (50).⁹⁸ Hydroxifunktionen infördes därefter enligt Lawessons och medarbetares metod att dealkylera tert.butyletern.^{32,33,34} Under dessa tämligen drastiska dealkyleringsbetingelser ägde omlagringar rum och gav, enligt NMR och VPC, bl a de mindre stabila föreningarna (44) och (45).



Vid försök att bromera det osubstituerade 2-hydroxithiofen-systemet prövades först bromering med N-bromsuccinimid i isättika och kloroform, som använts av Wynberg och medarbetare vid bromering av tiofenderivat.⁸⁵ Resultatet blev emellertid bara en seg olja av oidentifierbara produkter. När det osubstituerade systemet (3) omsattes med pyridinbromidperbromid, var oxidativ koppling till (51) den dominerande produkten (50 %), medan (52) förmodligen bildades till 30 % genom addition av bromväte enligt ovan. Mindre mängder (10 %) erhöles också av utgångsmaterialet och 3-brom-3-tiolen-2-on (53), som är en tidigare känd förening.²



m/e 100

m/e 198

m/e 180/182

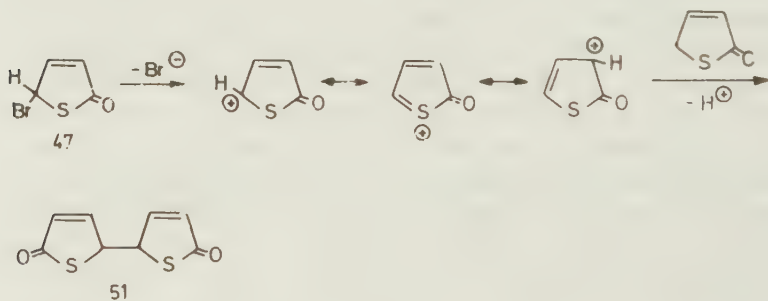
m/e 178/180

m/e 99

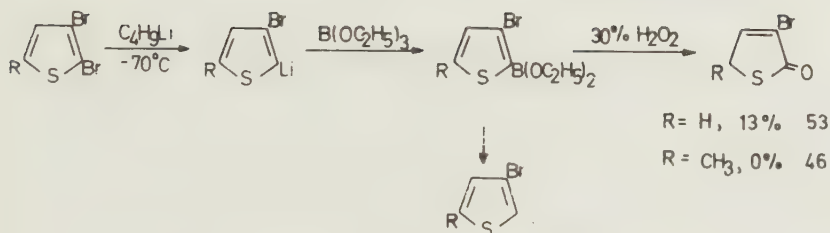
Oxidativa kopplingsprodukter är tidigare kända av några hydroxiderivat i tiofenserien. För 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet har ortokopplade produkter isolerats⁷ (se (7) s 11), men än så länge har inga parakopplade produkter upptäckts. Att det osubstituerade systemet gav parakopplade produkter vid bromeringsförsöken, men inte det 5-metylsubstituerade systemet, behöver inte enbart bero på steriskt hinder ifrån metylgruppen, eftersom både 2,5-dimetyl- och 2,5-ditert.butyl-3-hydroxitiofensystemen gav ortokopplade produkter.⁹⁹

Ovanstående resultat tyder på, att 2-hydroxitiofensystemet (3) bromerades i 5-position. Denna 5-bromerade produkt (47) var instabil (se ovan) och omlagrades till 3-bromisomeren (53), samtidigt som utgångsmaterialet (3) återbildades, eller reagerade vidare till den oxidativa kopplingsprodukten (51).

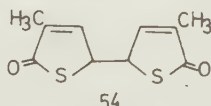
Med hänsyn till Jakobsens omlagringsmekanism⁹⁵ och 5-positionens höga reaktivitet kan följande förslag till bildande av kopplingsprodukt (51) ges, efter det att (47) först bildats vid bromering av 2-hydroxitiofensystemet (3).



3-Brom-2-hydroxitiofensystemet (53) är tidigare känt,² och detta framställdes autentiskt. För detta ändamål användes bor-esteroxidationsmetoden. Utbytet var lågt, men istället erhöles en stor del deboronerad produkt. Vid försök att framställa 5-metyl-3-brom-2-hydroxitiofensystemet (46) på samma sätt isolerades endast deboronerad produkt.



3-Metyl-2-hydroxitiofensystemet bromerades med pyridin-bromidperbromid, varvid endast en produkt (54), med molekylfragmentet m/e 226, bildades. I analogi med ovanstående bör denna produkt ha strukturen (54):



m/e 226

m/e 113

De strukturer, som är föreslagna för produkterna i detta avsnitt, baserar sig på masspektroskopidata. Dessa anges i anslutning till strukturförslagen och NMR-parametrar samlade i Tabell XXII. I denna tabell finns också föreningarnas karbonylsträckning, som i samtliga fall tyder på, att 3-tiolen-2-on-enheten ingår i derivaten. Vad 3,5-dibrom-5-metyl-3-tiolen-2-on beträffar, tycks de båda bromatomerna bidra till, att karbonylsträckningen är förskjuten mot högre frekvens. α -Halogenatomers skifthöjande effekt har noterats tidigare.^{2,100} NMR-data för 5-metyl-3-brom-2-tert.butoxitiufen finns i Tabell X.

Efter dessa preliminära, ur preparativ synpunkt, nedslående resultat har inga ytterligare försök till elektrofila substitutionsreaktioner gjorts.

Tabell XXII. Kemiska skift (ppm), kopplingskonstanter (Hz) och IR-data (cm^{-1}) för
bromsubstituerade 3-tiolen-2-oner i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

R^3	R^4	R^5	δ_R^3	δ_R^4	δ_R^5	δ_H^5	J_{5-R^3}	J_{5-R^4}	J_{5-R^5}	$J_{R^3-R^4}$	C=O
H	Br	H	6,52	-	-	4,30	1,7	-	-	-	1680
CH_3	Br	H	1,87	-	-	4,20	2,0	-	-	-	1680
Br	H	H	-	7,73	-	4,08	-	3,0	-	-	1690
Br	H	CH_3	-	7,57	1,59	4,43	-	2,8	7,2	-	1690
H	H	Br/ CH_3	6,17	7,64	2,36	-	-	-	-	5,9	-
Br	H	Br/ CH_3	-	7,75	2,37	-	-	-	-	-	1700

7. JONISATIONSPOTENTIALER FÖR ANALYS AV TAUTOMERA SYSTEM

Undheim och medarbetare har utarbetat en metod för att bestämma den tautomera jämviktsblandningen genom att jämföra dess uppmätta jonisationspotential (AP) med jonisationspotentialerna (IP) för sådana derivat, där de olika tautomera formerna är låsta.¹⁰¹⁻¹⁰⁵ Mätningarna sker i gasfas med hjälp av en masspektrometer. De system, som tidigare studerats, är tautomera hydroxi- och aminopyridiner.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

De femlediga heterocyklerna (55-57) med en potentiell hydroxigrupp utgör en annan viktig klass av tautomera system av intresse att studera med denna metod. Eftersom föreliggande



arbete medfört, att 2-hydroxiderivat av furan, tiofen och selenofen var tillgängliga liksom derivat, där många av de tänkbara tautomera formerna är låsta, var det naturligt att ta upp ett samarbete med Undheim och hans medarbetare i Oslo.

Värdena för de olika potentialerna erhålls med en semilog-plot-metod.¹⁰⁶ Tabell XXIII ger den uppmätta potentialen för några tautomera 2-hydroxitiofensystem, (X = S). För såväl enolformen (55) som den β,γ -omättade laktonformen (56) är derivat, som låser strukturen, lättillgängliga, medan det hittills inte varit möjligt att isolera något derivat, som låser den α,β -omättade laktonformen (57). Jonisationspotentialer för några av de låsta formerna i tiofenserien, (X = S) är samlade i Tabell XXIV och XXV.

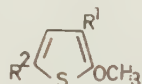
2-Hydroxitiofener studerades utförligast, dels på grund av att flest modellsubstanser fanns tillgängliga i detta system, och dels på grund av att tiofen mera liknar bensen än furan och selenofen.

Tabellerna XXIII-XXV visar jonisationspotentialer för 2-oxitiofener.



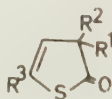
Förening	R ¹	R ²	R ³	IP ± 0,05 eV
(58)	H	H	H	9,78
(59)	Me	H	H	9,60
(60)	t-Bu	H	H	9,25
(61)	H	H	Me	9,16
(62)	H	H	Et	9,08
(63)	Me	H	Me	9,35
(64)	Me	Me	H	9,44
(65)	H	Me	Me	9,13
(66)	t-Bu	H	Me	9,07

Tabell XXIV.



Förening	R ¹	R ²	IP ± 0,05 eV
(67)	H	H	8,14
(68)	Me	H	8,05
(69)	t-Bu	H	7,67
(70)	H	Me	8,01
(71)	Me	Me	7,78

Tabell XXV.

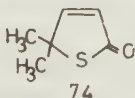


Förening	R ¹	R ²	R ³	IP ± 0,05 eV
(72)	Me	Me	H	8,77
(73)	Me	t-Bu	H	8,38

Införandet av en metoxigrupp i bensen sänkte IP med 0,70 eV från 9,53 till 8,83 eV.¹⁰⁷ IP för tiofen var 8,80 eV¹⁰⁸ och för 2-metoxitiofen (67) 8,14 eV. Detta gav en IP-sänkning med 0,66 eV av en metoxigrupp i 2-position hos tiofen. Den uppmätta skillnaden i IP mellan 2-metoxitiofen (67) och 3-tert.butyl-2-metoxitiofen (69) var 0,47 eV (se Tabell XXIV). Metylgruppens sänkande effekt var i 3-metyl-2-metoxitiofen (68) 0,09 eV och i 5-metyl-2-metoxitiofen (70) 0,13 eV.

Det enklaste sättet att erhålla information om de vicinala 2,3-substituenternas icke-bundna interaktionspåverkan på IP är att undersöka bensenserien. IP för o-metylanisol uppmättes till 8,68 eV. Motsvarande värde för o-kresol var 8,93 eV.¹⁰⁷ Differensen 0,25 eV ligger i det intervall (0,2-0,3 eV), som IP vanligtvis reduceras vid O-metylering.^{101,102,107} I de femlediga heterocyklerna är substituenterna längre från varandra än i bensenserien. Följaktligen kan effekterna på IP, beroende på icke-bunden interaktion mellan de vicinala substituenterna, förväntas vara ännu mindre i tiofenserien än i bensenserien.

Ur Tabell XXIV framgår, att IP för 2-metoxitiofen (67) är 8,14 eV. Det uppskattade IP-värdet för enolformen (55, X = S) blir därför av storleksordningen 8,4 eV. IP för 3,3-dimetyl-4-tiolen-2-on (72) uppmättes till 8,77 eV. Med tanke på effekten, som en C-metylgrupp i metoxisystemet åstadkommer, kan IP för den icke-konjugerade laktonen (56, X = S) uppskattas till att vara omkring 8,9 eV. Samma värde erhålles, om man utgående från 3,3-metyl-tert.butyl-4-tiolen-2-on (73) med IP 8,38 eV lägger till de erhållna substituenteffekterna för C-metyl och C-tert.butyl, 0,09 resp. 0,47 eV. Modellsubstansen 5,5-dimetyl-3-tiolen-2-on (74) för den konjugerade laktonformen (57, X = S) var tyvärr inte tillgänglig i detta arbete.



Därför kan inte någon uppskattning på (57, X = S) utföras enligt ovanstående teknik. Emellertid hade det osubstituerade 2-hydroxitiophensystemet (58) högre AP (9,78 eV) än de uppskattade värdena för (55 och 56, X = S). Därigenom måste IP för

formen (57, $X = S$) vara minst 9,8 eV (se Tabell XXIII). Man kan på goda grunder anta, att detta höga värde på AP för 2-hydroxitiomensystemet (58) visar, att det i gasfas nästan uteslutande föreligger i den konjugerade laktonformen (57, $X = S$). Denna slutsats överensstämmer med de resultat, som erhöles vid undersökningar med NMR-spektroskopiteknik i lösning.¹

Det är tidigare känt, att IP för en ren komponent minskar snabbt, på ett icke-linjärt sätt, om denna komponent blandas med en annan komponent, med samma masstal, men med en betydligt lägre IP.^{106,108} Detta medför, att den höga AP för 2-hydroxitiomensystemet (58) utesluter närvaro av någon större mängd av den icke-konjugerade laktonformen (56, $X = S$). För de tre formerna av det osubstituerade 2-hydroxitiomensystemet (58) beräknades således följande jonisationspotentialer, 8,4 eV för enolformen, 8,9 eV för den β,γ -omättade formen och 9,8 eV för den α,β -omättade formen.



8,4 eV



8,9 eV



9,8 eV

Vid försök att tolka de AP-värden, som erhöles för alkyl-substituerade 2-hydroxitiomensystemen i Tabell XXIII, togs dessa tautomera formers jonisationspotentialer som grund för vidare diskussion. Samtliga AP-värden i Tabell XXIII ligger klart över 9 eV, vilket visar, att det inte förekommer några tydliga tecken på enolformen (55, $X = S$) i gasfas. Den vidare strukturella diskussionen kan därför begränsas till att behandla de båda laktonformerna (56 och 57, $X = S$). Emellertid kan fortfarande inte med denna teknik mindre mängder av enolformen (55, $X = S$) uteslutas.

En alkylgrupp i 3-position stabiliserar en α,β -dubbelbindning genom hyperkonjugation. Denna effekt förstärker den stabiliserande effekten från karbonylgruppen på en dubbelbindning i α,β -position. AP för 3-metyl-2-hydroxitiomensystemet (59) visar därför inte oväntat, att den tautomera formen (57, $X = S$) är den dominerande. Sänkningen på 0,18 eV från

2-hydroxitiofensystemet (58) utgör det inflytande, som en C-metylgrupp har på IP. Sänkningen i 3-tert.butyl-2-hydroxitiofensystemet (60) är 0,53 eV, vilket är nästan lika med den sänkning på 0,47 eV, som en C-tert.butylgrupp medför. Även med 3-tert.butylsubstitution är således den konjugerade laktonformen (57, X = S) den dominerande. Tabell XXIII och XXIV visar, att AP för 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet (59) är 1,5 eV högre än för den isomera 2-metoxitiofenen (67). Den andra 5-C-metylisomeren (61) är däremot endast 1,0 eV högre. Samtidigt har denna 5-C-metylerade isomer (61) 0,6 eV lägre AP än den osubstituerade 2-hydroxitiofenen (58). Denna differens är för stor för att enbart tillskrivas metylsubstituenten, utan den måste även innebära ett annat gasfasförhållande mellan laktonformerna (56 och 57, X = S). AP för 5-C-metylisomeren (61) (9,16 eV) är för hög för att enbart härröra från den icke-konjugerade laktonformen (56, X = S). Man kan dra den slutsatsen, att gasfasen för 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet består av båda laktonformerna (56 och 57, X = S). Dessa iakttagelser överensstämmer med tidigare erfarenheter, att en 5-alkylsubstituent stabiliserar dubbelbindningen i β, γ -position. Beroende på substituent och medium innehåller jämviktsblandningen av 5-alkyl-2-hydroxitiofener 10-20 % av laktonformen (56, X = S).³ 5-Etyl-2-hydroxitiofensystemet (62) visar, genom AP-data, ett liknande laktonförhållande som 5-metylanalogen (61).

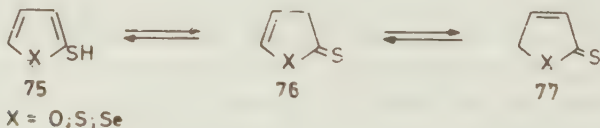
En 4-alkylsubstituent stabiliserar dubbelbindningen i båda laktonformerna. AP-data för 4,5-dimetylisomeren (65) (9,13 eV) tyder därför inte oväntat på, att båda laktonformerna förekommer. Dock kan NMR-spektrum av 4,5-dimetylisomeren (65) i deuteriokloroform inte avslöja någon icke-konjugerad laktonform (56, X = S). IP-metoden bör emellertid vara känsligare än NMR-metoden. 3,5-Dimetylisomeren (63) har 0,22 eV högre AP, vilket pekar på övervägande konjugerad laktonform (57, X = S). Emellertid kunde 2 % av laktonformen (56, X = S) påvisas i deuteriokloroformlösning.²³ Ännu högre AP (9,44 eV) har 3,4-dimetylisomeren (64). Detta indikerar uteslutande laktonformen (57, X = S). Sänkningen på 0,34 eV från den osubstituerade 2-hydroxitiofenen (58) kan tillskrivas de båda metylsubstituenterna. Den i detta arbete med NMR-spektroskopi undersökta

3,4-dimetylisomeren visar inte någon närvaro av laktonformen (56, X = S). Då C-metylsubstituenten bytes mot tert.butyl, sänkes IP med 0,38 eV (se Tabell XXIV). Samma sänkning erhålles (0,37 eV) jämfört med 3,4-dimetylisomeren (64), då 3-C-metyl bytes mot tert.butyl i 3-tert.butyl-5-metyl-2-hydroxitiofen-systemet (66). Eftersom 3,4-dimetylsystemet (64) föreligger nästan uteslutande i laktonformen (57, X = S), tyder detta på, att även 3-tert.butyl-5-metyl-2-hydroxitiofensystemet (66) gör det. Detta kan även verifieras med NMR-spektroskopi.

Beträffande de analoga heterocykliska systemen 2-hydroxi-furan och 2-hydroxiselenofen kan, på grund av det starkt be-gränsade antalet föreliggande föreningar, ej några detaljerade slutsatser dragas. Emellertid kan det konstateras, att, även hos dessa system, enolformen (55, X = O, Se) förekommer i mycket ringa mängd. 2-Hydroxysystemen av furan och selenofen föreligger huvudsakligen i en jämvikt mellan de båda lakton-formerna (56 och 57, X = O, Se), där den konjugerade lakton-formen (57, X = O, Se) dominerar.

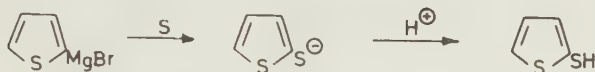
6. 2-MERKAPTODERIVAT AV FURAN, TIOFEN OCH SELENOFEN

Eftersom den i föregående avsnitt beskrivna tekniken att bestämma tautomera jämvikter är relativt ny, var det av intresse att studera flera system med tautomera egenskaper. Då låg det nära till hands att utvidga arbetet till 2-merkaptoderivat av furan, tiofen och selenofen, som förutom merkaptoformer (75) kan föreligga som tioner (76 och 77).

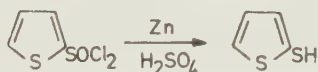


Redan 1887 isolerade Victor Meyer 2-tiofentiol som en bi-produkt vid syntes av tiofen ur bärnstensyra och fosforpenta-sulfid.¹⁰⁹ Därefter dröjde det ända fram till 1953, då 2-tio-fentiooler framställdes av Houff och Schuetz på två olika sätt.¹¹⁰

Det ena innebar sulfurerisring av 2-tienylmagnesiumbromid, följt av surgörning, med 67 % utbyte.



Den andra metoden var reduktion av 2-tienylsulfonylchlorid med zink och svavelsyra med 59 % utbyte.



Den sistnämnda metoden användes även av Fawcett.¹¹¹

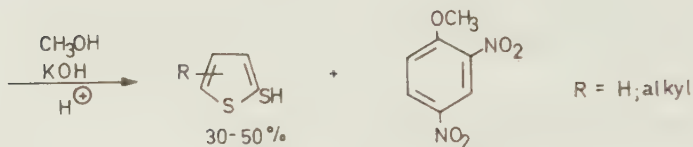
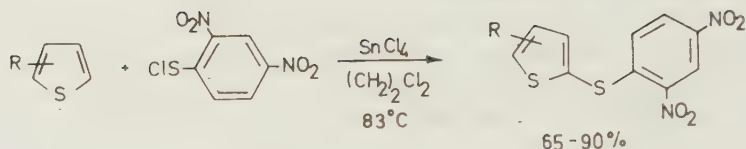
Tiofentioler kan också, enligt Goldfarb och medarbetare, erhållas genom klyvning av tienylalkylsulfider med natrium i flytande ammoniak.¹¹² Gronowitz och Hoffman¹ fick 5-metyl-2-tiofentiol som biprodukt vid syntes av 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet efter ringslutning av lävulinsyra med fosforpenta-sulfid.¹ Detta kunde visas genom en autentisk syntes, enligt Houff och Schuetz' första metod, med 5-metyl-2-tiofenmagnesiumbromid och svavel.

I stället för grignardreagens har Goldfarb och medarbetare^{113,114} och Jones och Moodie¹¹⁵ använt tienyllitiumderivat för framställning av tioler på likartat sätt.



R = H; alkyl; Cl

Ytterligare ett sätt att framställa tiofentioler presenterades av Schuetz och Fredericks genom elektrofil aromatisk substitution av tiofen med 2,4-dinitrobensensulfonylchlorid.¹¹⁶



Gronowitz och medarbetare visade, med NMR-spektroskopi, att 2-tiofentioler föreligger i tiolformen (78).¹¹⁷



2-Selenofentiol framställdes av Pastour och medarbetare i icke känt utbyte.¹¹⁸ De omsatte 2-bromselenofen med butyllitium, följt av svavel och surgörning. De påstod, att spektrala data, NMR och IR, visade, att 2-selenofentiol förekom i både tiol- och tionformen (75 och 77, X = Se). Detta system var emellertid så instabilt, att det, trots att det förvarades i frysskåp under kvävgas, sönderföll redan efter trettio minuter. Detta skulle i så fall vara i överensstämmelse med Gronowitz och Hoffmans hypotes, att föreningar med olika tautomera former vid jämvikt äger en speciell instabilitet.¹

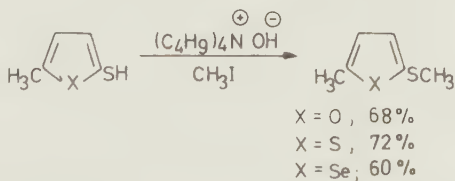
2-Furantiol var enligt Niwa och medarbetares mening så instabil, att det inte gick att isolera detta system i fri form. Anjonen alkylerades därför direkt med en alkyljodid, varvid det stabilare metyltioderivatet erhöles i 35-70 % utbyte.¹¹⁹



R = CH₃; CH₂CH=CH₂; C₆H₅CH₂

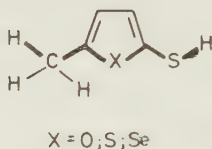
De merkaptosystem, som framställdes i detta arbete, var 5-metyl-2-merkaptofuran, -tiofen och -selenofen. Detta utfördes analogt med Jones och Moodie,¹¹⁵ varvid 5-methylheterocyklerna metalliserades, och det så erhållna aryllitiet omsattes vid låg temperatur med svavel, följt av hydrolys. Även beträffande de 5-metylsubstituerade merkaptanerna tycks tiofen ge stabilare derivat än furan och selenofen. Utbytena var 48, 40 och 35 % respektive.

Endast S-metylderivatet erhöles vid alkylering, enligt jonparsextraktionsmetoden, med metyljodid som alkyleringsreagens. Vid dessa försök kunde ingen C-alkylering påvisas. Några ytterligare alkyleringsmedel prövades inte, eftersom ett hårdare sådant med ännu större sannolikhet ger S-alkylering.



S-Alkyleringsbenägenheten för dessa föreningar är i enlighet med litteraturdata.^{110,113,119,120} Som framgår av Tabell XXVI har i alla tre systemen merkaptoföreningarna och deras S-metyl-derivat mycket lika NMR-parametrar, vilket pekar på, att även 5-metyl-2-merkaptoderivatet av furan och selenofen huvudsakligen föreligger som tioler (75, X = O, Se). Det är intressant att notera, att samtliga skift och kopplingskonstanter i Tabell XXVI ökar med ökande masstal på heteroatomen utom kopplingen mellan 3-protonen och tiolprotonen, där det omvända förhållandet råder.

Long-range kopplingen mellan tiolprotonen och 5-metylgruppen är över sex bindningar, och även denna koppling är minst i furantiolen. Av denna koppling att döma verkar det, som om



ovan beskrivna konformation är dominerande i tiofen- och selenofenfallet. I furanfallet minskar long-range kopplingen, samtidigt som andra ökar, vilket tyder på att flera konformationer här blir av betydelse.

Frånvaron av tionform i selenofensystemet är något överraskande, eftersom Pastour och medarbetare, med stöd av IR- och NMR-data, menade, att det osubstituerade merkaptosystemet föreligger i en jämvikt mellan tiol- och tionform (75 och 77, $X = Se$).¹¹⁸ För de vinyliska protonerna i tionformen (77, $X = Se$) anger de $\delta H^3 = 7,1$ ppm och $\delta H^4 = 6,71$ ppm. Liksom för 3-tiolen-2-onerna skulle man här vänta sig en genomgående konjugation, med påföljd att 4-protonen ligger vid lägre fält än 3-protonen. Även deras NMR-data för tiolformen ger oväntat stora avvikelser, från de här erhållna för 5-metyl-2-merkaptoselenofen, vilket delvis kan bero på olika lösningsmedel. Som ytterligare stöd för förekomsten av tionform (77, $X = Se$) angav Pastour två IR-band mellan 1200 och 1300 cm^{-1} . 5-Metyl-2-merkaptoselenofen ger också ett starkt IR-band vid 1225 cm^{-1} . Detta är emellertid kvar oförändrat i IR-spektrat av S-metyl-derivatet. Vidare gav samtliga de merkaptoföreningar, som framställdes, en stark tiolabsorption vid 2525 cm^{-1} . Indicier för 2,5-disubstituerade tiofener, selenofener och furaner är, att ett starkt band erhöles vid 770-800 cm^{-1} . Merkaptoderivatet gav även ett starkt band vid 1215-1225 cm^{-1} och motsvarande metoxiderivat ett likartat mellan 1170-1210 cm^{-1} .

Tabell XXVI. Kemiska skift (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för 5-metyl-2-merkaptofuran, -tiofen och -selenofen och deras S-metylderivat i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

X	R ²	δ_{R^2}	δ_{5-CH_3}	δ_{H^3}	δ_{H^4}	J_{3-R^2}	$J_{5CH_3-R^2}$	J_{34}	J_{4-5CH_3}	J_{3-5CH_3}	J_{4-R^2}
O	H	3,40	2,23	6,31	5,88	1,9 ^{a)}	1,0 ^{a)}	3,0	1,0	0,4 ^{a)}	0,5 ^{a)}
O	CH ₃	2,32	2,25	6,28	5,90	-	-	3,0	1,0	0,4	-
S	H	3,40	2,37	6,81	6,50	1,6	1,1	3,4	1,1	-	-
S	CH ₃	2,35	2,37	6,81	6,50	-	-	3,4	1,1	-	-
Se	H	3,63	2,46	6,96	6,63	1,4	1,1	3,6	1,2	-	-
Se	CH ₃	2,40	2,46	6,93	6,65	-	-	3,6	1,2	-	-

a) Erhållna vid dekopplingsförsök med Jeol. MH 100 högupplösande spektrometer

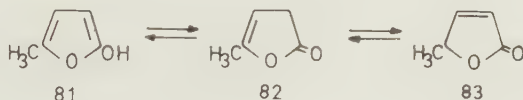
Medan osubstituerad 2-merkaptofuran och 2-merkaptoselenofen beskrivs som synnerligen instabila föreningar, är deras 5-metylderivat tillräckligt stabila, för att göra det möjligt att isolera dem och studera deras egenskaper. Det är emellertid inte första gången, som införandet av en metylgrupp haft förvånansvärt stabiliserande egenskaper. Ett annat exempel på detta är skillnaden i stabilitet mellan det osubstituerade 3-hydroxitiofensystemet, som hittills inte gått att isolera, och dess 2-metylderivat. Substitueras båda dess reaktiva α -positioner med metyl, så erhålls ett av de system, som möjliggjort en systematisk studie av 3-hydroxitiofensystemets fysikaliska egenskaper och reaktioner.⁹⁸

Jonisationspotentialmätningar på 5-metyl-2-merkaptosystemen av furan, tiofen och selenofen antyder, att samtliga dessa system, i gasfas, föreligger i tiolformen (75). AP uppmättes till 8,32, 8,48 och 8,17 eV respektive för 5-metyl-2-merkaptofuran, -tiofen och -selenofen. Motsvarande värde för de S-metylerade derivaten var 8,15, 8,13 och 7,84 eV respektive. Differensen mellan jonisationspotentialen för merkaptoföreningen och den låsta tiolformen, 2-tiometylderivatet, är 0,35 och 0,33 eV respektive i tiofen- och selenofenfallet. Denna sänkning kan förväntas bero på den effekt, som en S-metylgrupp medför. Potentialerna för tiofenol (8,93 eV) och tioanisol (8,60 eV) ger samma differens.¹⁰¹ Emellertid sänktes potentialen endast med 0,17 eV i furanfallet. Felgränserna är 0,05 eV. Ett inslag av tionform borde höja AP för det tautomera systemet (jfr Kapitel 7) och därmed öka differensen. Eftersom derivat av låsta tionformer saknas, kan man inte draga några slutsatser om små jämviktsförskjutningar i 5-metyl-2-furantiolsystemet.

9. HETEROATOMENS INVERKAN PÅ REAKTIVITET OCH TAUTOMERA EGENSKAPER

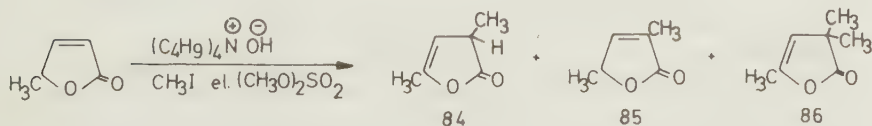
9.1 Inledning

5-Metyl-2-hydroxifuransystemet har tidigare alkylerats med metyljodid och dimetylsulfat enligt jonpars-extraktionsmetoden.¹⁵ Eftersom 2-hydroxifuraner är ytterst känsliga för ringöppning, var denna metod den enda, som gav positivt resultat. 2-Hydroxifuraner kan, liksom tiofenanalogerna, föreligga i tre olika tautomera former.

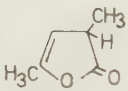
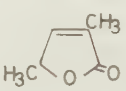
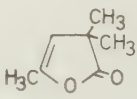


De båda laktonformerna (82) och (83), kända som α - och β -angelikalakton,¹²¹ är spektroskopiskt mätbara i den tautomera jämvikten. Hörnfeldt visade, att isomeriseringshastigheten från α -angelikalakton (82) till β -angelikalakton (83) var betydligt långsammare än för motsvarande tiofenanaloger.¹⁰

De tre produkter, som bildades vid alkylering av 5-metyl-2-hydroxifuransystemet med metyljodid och dimetylsulfat, enligt jonparsextraktionsmetoden, framgår av Tabell XXVII.



Tabell XXVII. Totala och relativa sammansättningen av alkylprodukter vid jonparsalkylering av 5-metyl-2-hydroxifuransystemet

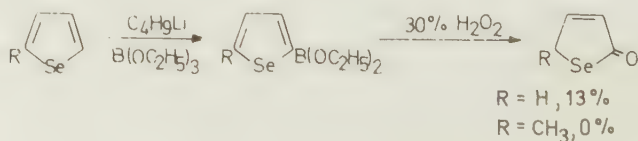
Alkylerings- reagens				Totalt utbyte %
CH ₃ I	30	24	46	26
DMSO ₄	-	100	-	7

På grundval av dessa resultat, och ovannämnda (se Kapitel 2), var det av intresse, att även studera alkyleringsreaktivitet och isomeringshastighet för de system, där heteroatomen (syre och svavel) ersatts med det element, som ligger på platsen under i det periodiska systemet, nämligen selen.

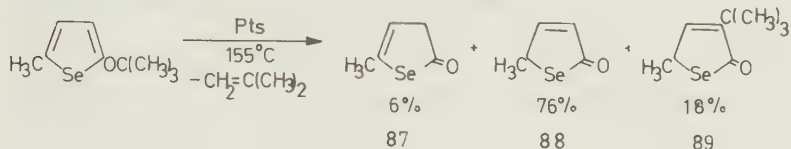
9.2 Framställning av 2-hydroxiselenofensystem

För jämförande studium av isomeriseringshastigheterna valdes 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet. Selenofen framställs ur acetylen och selenofen analogt med det som beskrivits av Goldstein och medarbetare.¹²² Metoden har modifierats av Frejd¹²³ för större skala. Selenyllitium erhålls enkelt genom direkt metallering med butyllitium, och denna intermediär ger 2-metyl-selenofen, när den omsätts med dimetylsulfat.¹²⁴

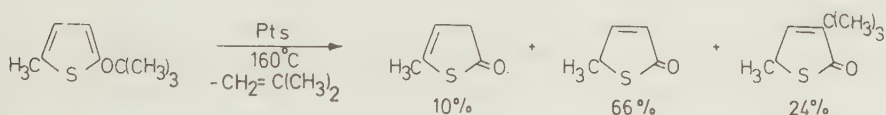
Vid försök att introducera hydroxifunktionen via borsyraestern visade det sig, att kol-bor bindningen var ännu labilare i selenofenserien än i tiofenserien. 2-Hydroxiselenofensystemet erhöles bara i 13 % utbyte, medan 5-metylsystemet inte kunde isoleras alls. Betydligt bättre resultat erhöles genom att



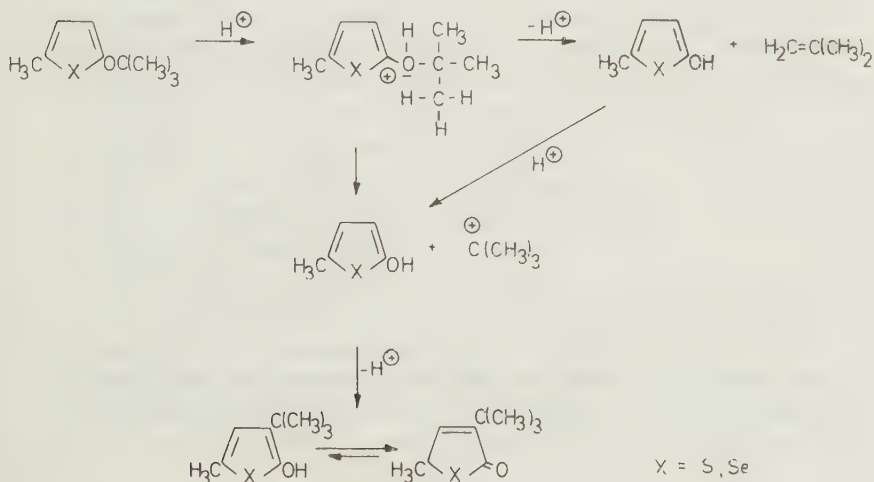
upprepa Morel och medarbetares experiment, nämligen syrakatalyserad termisk dealkylering av tert.butoxiderivaten.^{118,125} Utgående ifrån 5-metyl-2-tert.butoxiselenofen visade det sig, att reaktionsprodukten förutom 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet, som förelåg i en jämvikt mellan 4- och 3-selenolen-2-on (87 och 88), innehöll 18 % av 5-metyl-3-tert.butyl-3-selenolen-2-on (89). En noggrann analys av reaktionsprodukten vid deal-



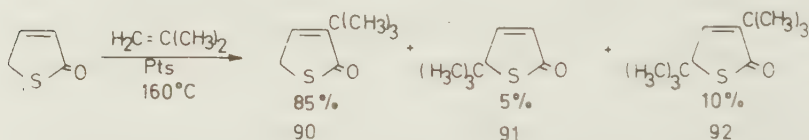
kylering av 5-metyl-2-tert.butoxitiofen ger, att denna transalkylering också äger rum i tiofenserien. Varken Morel och



medarbetare eller Lawesson och medarbetare tycks ha gjort denna iakttagelse. I båda fallen äger den förmodligen rum på följande sätt:

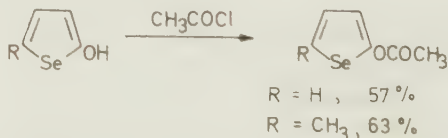


Det är inte känt, om tert.butyleringsreagenset är isobutylen, som genereras under reaktionen, eller den bildade tert.-butylkatjonen. Genom att efterlikna försöksbetingelserna vid dealkylering och upphetta 2-hydroxitiofensystemet i närvaro av katalytiska mängder paratoluensulfonsyra och samtidigt bubbla genom isobuten, erhöles tert.butylering av 2-hydroxitiofensystemet, och 20 % kunde isoleras som tert.butylerade produkter. Denna elektrofila substitution visar, att 3-positionen är reaktivast (jfr Kapitel 6).



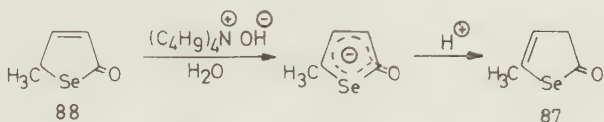
Spektroskopiska data för de 3-alkylerade (90) och 5-alkylerade (91) 2-hydroxitiofensystemen överensstämmer med Tabell VIII och litt.³ Den 3,5-dialkylerade substansen (92) undersöktes med NMR (se Tabell VIII) och masspektroskopi. Molekylfragment för (92) saknades. $(M-CH_3)^+$ och $[M-(CH_3)_2C=CH_2]^+$ var de tyngsta fragmenten (se Kapitel 10).

Varken i IR- eller NMR-spektra finns några band, som tyder på att enolformen ingår i jämvikten av det osubstituerade eller 5-metylsubstituerade 2-hydroxiselenofensystemet. Båda gav i alla fall, när de behandlades med överskott av acetylklorid, acetoxiderivaten i förhållandevis goda utbyten. Denna reaktion gick betydligt fortare för det metylsubstituerade systemet än det osubstituerade (8 respektive 45 timmar).



NMR-studier visar, att det osubstituerade 2-hydroxiselenofensystemet föreligger helt som 3-selenolen-2-on, medan det 5-metylsubstituerade systemet innehåller 7 % av 4-selenolen-2-onformen (87) vid jämvikt.

I tiofenserien var det möjligt att erhålla 4-tiolen-2-on-formen nästan isomerfri genom att lösa det konjugerade systemet i lut och surgöra den gemensamma anjonen. Detta lyckades inte i selenofenserien. Genom att i stället för lut använda tetrabutylammoniumhydroxidlösning var det emellertid möjligt att isolera 31 % av 5-metyl-4-selenolen-2-on (87), som bara innehöll 5 % av 3-selenolen-2-onformen (88). Även Morel rapporterade en något modifierad metod.¹¹⁸



9.3 Alkylering av 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemets Q-salter

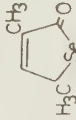
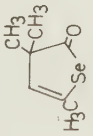
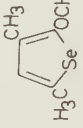
Eftersom jonparsextraktionsmetoden visade sig vara den bästa, användes denna även vid alkylering av 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet.

I alkalisk miljö ger 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet en trident anjon (jfr Kapitel 2.1), som kan alkyleras på kol (3- och 5-position) och syre. Den mono 3-C-alkylerade föreningen är tautomer med sura väten och kan deprotoneras till ytterligare en trident anjon. Alkylering kan därefter åter ske i tre olika positioner. Resultaten vid alkylering av 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet, enligt jonparsextraktionsmetoden, visas i Tabell XXVIII.

Reaktionsprodukterna analyserades, och de olika komponenterna strukturbestämdes på samma sätt som vid alkylering av 2-hydroxitiofensystemen. Karbonylsträckningarna och NMR-parametrarna, som stöder strukturbestämningarna, finns samlade i Tabellerna XXX-XXXII.

Reaktivitetsfördelningen för de olika positionerna, vid alkylering av 5-metyl-2-hydroxiselenofen- och 5-metyl-2-hydroxifuransystemen, kan sammanfattas i Tabell XXIX (jfr Tabell VII Kapitel 2.3). Av 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet bildades, med metyljodid som alkyleringsmedel, 91 % 3-C-alkylerad produkt (93) och 4 % O-alkylerad (94). Det steriska hindret

Tabell XXVIII. Totala och relativa sammansättningen av alkylprodukter vid jonsarsalkylering av 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet med metyljodid och dimetylsulfat

Alkylerings- reagens					Utbyte %
CH_3I	38	4	50	3	37
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$	6	76	3	15	44
	93	94	95	96	

Tabell XXIX. Procentuella reaktivitetsfördelningen för de olika positionerna vid alkylering av 5-metyl-2-hydroxiselenofen- och 5-metyl-2-hydroxifuransystemen enligt jonsarsextraktionsmetoden

Substrat	Reagens	Monoalkylprodukt		Dialkylprodukt			Utgångsmaterial
		3-C	5-C	2-O	3-C	5-C	2-O
5-metyl-2-hydroxi-selenofen	CH_3I	91	-	4	50	-	3
	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$	24	-	76	3	-	15
5-metyl-2-hydroxi-furan	CH_3I	100	-	-	46	-	-
	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$	100	-	-	-	-	-

från metylgruppen, kombinerat med den lägre reaktiviteten i 5-C-position, medförde, att ingen 5-C-alkylerad produkt erhöles. Av utgångsmaterialet återstod 5 %. Den 3-C-alkylerade produkten dialkylerades till 53 %, varav 50 % reagerade i 3-C-position (95) och 3 % på syret (96). Den höga andelen dialkylprodukt beror förmodligen på, att stabiliteten och lipofiliteten hos substratet ökar med metylering. Med dimetylsulfat som alkylringsmedel alkylerades första gången 24 % på 3-C-kolatomen (93) och 76 % på syret (94). Av den 3-C-alkylerade substansen dialkylerades 18 %, varvid 3 % alkylerades på 3-kolatomen (95) och resten (15 %) på syret (96).

Beträffande jonparsalkylering av 5-metyl-2-hydroxsystemen hos tiofen, selenofen och furan kan följande betonas. Utbytena sjönk i ovan nämnda ordning. Detta hänger förmodligen direkt samman med, att instabiliteten ökar i samma ordning. Inte ens med dimetylsulfat som alkyleringsmedel erhöles i furanfallet någon O-alkylering (se Tabell XXVII). Med selenofen- och tiofenderivatet erhöles 76 % respektive 90 % O-metylprodukt. Med metyljodid som alkyleringsmedel var tendensen densamma, då 2-hydroxiderivatet av 5-metylfuran, -selenofen och -tiofen gav O-alkylering i 0 %, 4 % och 12 %. Vid C-alkylering var 3-positionen den reaktivaste. 5-C-alkylering kunde inte påvisas. Vidare ökade andelen dialkylerad produkt kraftigt hos selenofen- och furansystemen. Cirka hälften av de monoalkylerade produkterna dialkylerades. Fenol gav med butylbromid, under jonparsbetingelser, 100 % O-alkylering.¹²⁶ Om hög andel O-alkylprodukt tages som ett mått på aromaticiteten, följer härav, att aromaticiteten minskar i ordningen bensen >> tiofen > selenofen >> furan (översiktsartikel Ref. 127).

Tabell XXX. Kemiska skift (ppm), kopplingskonstanter (Hz) och IR-data (cm^{-1}) för 3-R-5-R-3-selenolen-2-oner i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

R^3	R^5	δ_R^3	δ_H^4	δ_R^5	δ_H^5	J_{5-R^3}	J_{5-R^4}	J_{5-R^5}	$J_{R^3-R^4}$	C=O
H	H	6,31	7,66	-	4,40	2,0	2,9	-	6,4	1700
H	CH_3	6,20	7,31	1,75	4,81	2,0	2,7	7,4	6,4	1690
CH_3	CH_3	1,91	7,05	1,72	4,65	2,0	2,8	7,4	1,4	1680
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_3	1,27	6,98	1,75	4,58	-	2,7	7,4	-	1685

Tabell XXXI. Kemiska skift (ppm), kopplingskonstanter (Hz) och IR-data (cm^{-1}) för 3-P, R-5-metyl-4-selenolen-2-oner i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

R^3	δ_R^3	$\delta_{\text{CH}_3}^5$	δ_H^4	$J_{R^3-\text{CH}_3}$	J_{4-R^3}	$J_{4-\text{CH}_3}$	C=O
H	3,52	2,27	5,55	2,5	2,7	1,7	1725
CH_3	1,21	2,22	5,48	-	-	1,7	1715

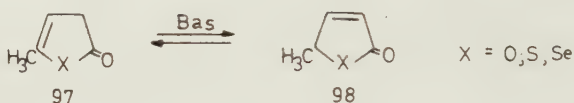
Tabell XXXII. Kemiska skift (ppm) och kopplingskonstanter (Hz) för 2-R-3-R-5-R-2-oxiselenofener i deuteriokloroformlösning vid 60 MHz

R ²	R ³	R ⁵	δ_{R^2}	δ_{R^3}	δ_H^4	δ_{R^5}	J_{4-R^3}	J_{4-R^5}	$J_{R^3-R^5}$
CH ₃	H	CH ₃	3,86	5,98	6,43	2,41	4,0	1,3	-
CH ₃	CH ₃	CH ₃	3,84	1,98	6,42	2,44	-	1,3	-
C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	1,36	6,21	6,47	2,44	3,9	1,3	-
OCCH ₃	H	H	2,18	6,74	6,96	7,48	4,1	6,2	1,5
OCCH ₃	H	CH ₃	2,14	6,54	6,54	2,39	-a)	-a)	-

a) Efter tillsats av Eu(FOB)₃: $J_{4-R^3} = 4,1$ och $J_{4-R^5} = 1,3$

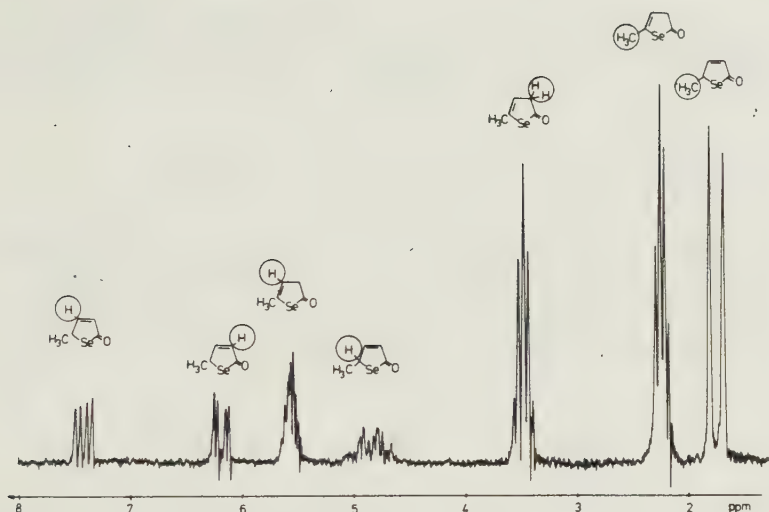
9.4 Isomerisering av 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet

Som nämnts tidigare ingår båda laktonformerna i jämviktsblandningen av 5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet, vilket också var fallet med 5-alkyl-2-hydroxitiofensystemen. Genom att protonera den tridenta anjonen kan man i båda fallen isolera den termodynamiskt mindre stabila β,γ -omättade formen (97, X = S, Se). Vid det detaljerade kinetikstudiet av 5-substituerade 2-hydroxitiofensystem användes metanol som lösningsmedel och pyridiner som baser.^{128,129} Preliminära försök med 5-metyl-2-



hydroxiselenofensystemet under dessa betingelser visade, att isomeriseringen gick alldeles för fort för att kunna använda NMR som analytiskt instrument. Dessutom föll rött selen ut. Vid det jämförande studiet mellan furan- och tiofensystemen användes bensen som lösningsmedel och trietylamin som bas.¹⁰ Dessa betingelser gav också för snabb isomerisering av selenofensystemet. När bensen användes som lösningsmedel och pyridin som katalysator, erhöles betingelser, som gav lämpliga isomeriseringshastigheter för både selenofen- och tiofensystemet. Basen bör vara en tertiär amin för att undvika reaktion med karbonylgruppen.

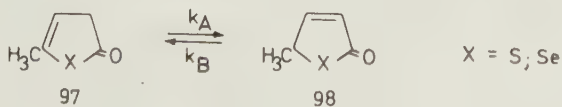
¹H-absorptionsbanden i NMR-spektrum för både ringprotoner och sidokedjeprotoner har olika skift hos de två tautomera formerna (97 och 98, X = S, Se) (se Figur 1). Detta medförde, att flera par av band kunde användas som analytiska riktmärken vid bestämning av omlagringshastigheterna (k_A och k_B). Ökningen i intensitet av de band, som härrörde från den bildade komponenten (98, X = S, Se), och minskningen av de band, som härrörde från den förbrukade komponenten (97, X = S, Se), bestämdes genom integrering. Eftersom metylgruppen i sidokedjan hade en signal, som var tre gånger intensivare än ringprotonerna, integrerades de förstnämnda. Under hela undersökningen var summan av integralerna över de ökande och minskande metylbanden



Figur 1. NMR-spektrum (CDCl_3) av 5-metyl-2-hydroxiselenofen-systemet

konstant inom ramen för apparatens stabilitet, vilket visade, att inga sidoreaktioner ägde rum under tiden, som kinetiska mätningar pågick.

I en försöksserie hölls pyridinkoncentrationen konstant (0,60 M), medan temperaturen varierades med fyra olika temperaturer: 20°C , 30°C , 40°C och 50°C . I en annan försöksserie hölls temperaturen konstant (40°C), medan baskoncentrationen varierades med tre olika värden: 0,60 M, 0,48 M och 0,24 M.



Experimentella kinetiska data satisfierar ekvation (1), vilket visar, att omlagringen från β, γ - (97) till α, β -omättade (98) formen är en första ordningens reversibel reaktion.

$$\ln \frac{AK - B}{A_O K - B_O} = - (k_A + k_B)t \quad \begin{matrix} A = [97]_t \\ B = [98]_t \end{matrix} \quad (1)$$

De specifika hastighetskonstanterna k_A och k_B utgör bildandet respektive förbrukningen av den α, β -omättade formen (98).

K är den termodynamiska jämviktskonstanten, som uppmättes ur jämviktsblandningen och bestämdes av ekvation (2).

$$K = \frac{k_A}{k_B} \quad (2)$$

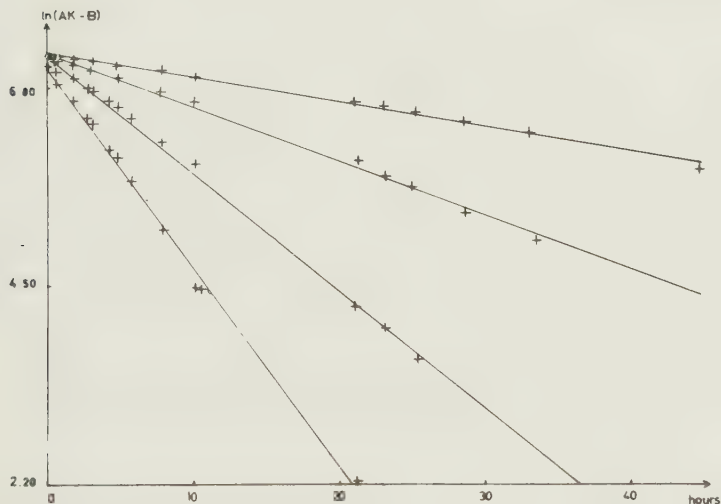
Minsta kvadratanpassningsmetoden användes för att få bästa räta linje av de experimentella resultaten och ekvation (1).

De algebraiskt beräknade värdena för $(k_A + k_B)$ och deras standardavvikelser samt korrelationskoefficienter ges i Tabell XXXIII.

Tabell XXXIII. Värdena för $k_A + k_B$ i bensenlösning

Förening	Temp. °C	Pyridin- konc. (M)	$(k_A + k_B) \times 10^4$ (min ⁻¹)	r
5-Metyltiolen-2-on	20	0,60	2,25 ± 0,04	0,998
	30	0,60	5,2 ± 0,1	0,996
	40	0,60	9,9 ± 0,2	0,998
	40	0,48	7,1 ± 0,1	0,998
	40	0,24	3,18 ± 0,06	0,998
	50	0,60	19,8 ± 0,3	0,999
5-Metylselenolen-2-on	20	0,60	4,7 ± 0,1	0,997
	30	0,60	10,3 ± 0,2	0,998
	40	0,60	22,7 ± 0,4	0,998
	40	0,48	16,1 ± 0,3	0,998
	40	0,24	7,0 ± 0,1	0,999
	50	0,60	38,6 ± 0,8	0,998

Summan av hastighetskonstanterna ($k_A + k_B$) beräknades ur lutningen på de rätta linjer, som erhöles, då $\ln(AK-B)$ avsattes mot tiden (jfr Figur 2).



Figur 2. Omlagringshastighet för 5-metyl-selenolen-2-on i bensenlösning vid olika temperaturer (20°C, 30°C, 40°C och 50°C)

Ur ekvation (2) är det möjligt att bestämma de individuella hastighetskonstanterna vid olika baskoncentrationer och temperaturer. Dessa data ges i Tabell XXXIV och XXXV. Standardavvikelse och avvikelse i NMR-apparatens mät noggrannhet anges i tabellerna.

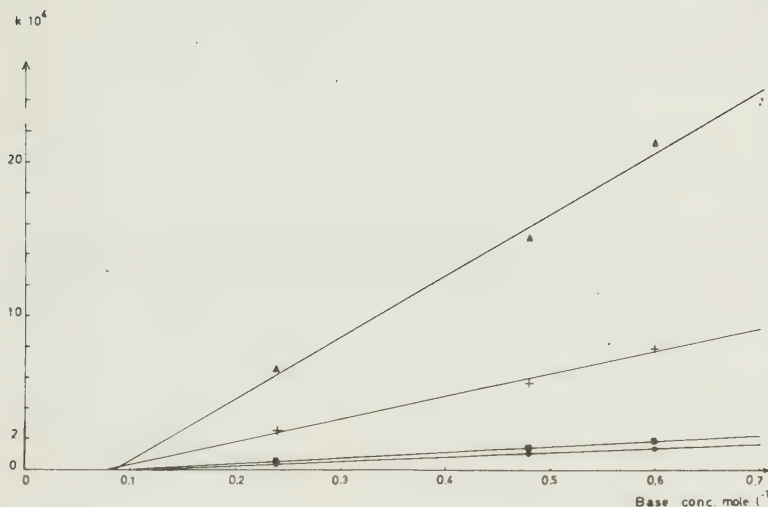
Tabell XXXIV. Jämviktskonstanter (K) och specifika hastighetskonstanter vid olika baskoncentrationer i bensen vid 40°C

Förening	K	Pyridin-konc. (M)	$k_A \times 10^4$ (min ⁻¹)	$k_B \times 10^4$ (min ⁻¹)
5-Metyl- tiolen- 2-on	4,1 ± 0,2	0,60	7,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1
	4,1 ± 0,2	0,48	5,7 ± 0,1	1,39 ± 0,09
	4,1 ± 0,2	0,24	2,56 ± 0,05	0,62 ± 0,04
5-Metyl- selenolen- 2-on	14,5 ± 0,7	0,60	21,2 ± 0,4	1,5 ± 0,1
	14,7 ± 0,7	0,48	15,1 ± 0,3	1,03 ± 0,07
	14,4 ± 0,7	0,24	6,5 ± 0,1	0,45 ± 0,03

Tabell XXV. Jämviktskonstanter (K) och specifika hastighetskonstanter vid olika temperaturer i bensen och baskoncentration 0,60 M

Förening	Temp. °C	K	$k_A \times 10^4$ (min ⁻¹)	$k_B \times 10^4$ (min ⁻¹)
5-Metyl- tiolen- 2-on	20	4,4 ± 0,2	1,86 ± 0,03	0,42 ± 0,03
	30	4,3 ± 0,2	4,2 ± 0,1	0,98 ± 0,07
	40	4,1 ± 0,2	7,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1
	50	3,9 ± 0,2	15,8 ± 0,2	4,0 ± 0,3
5-Metyl- selenolen- 2-on	20	15,7 ± 0,8	4,4 ± 0,1	0,28 ± 0,02
	30	15,6 ± 0,8	9,7 ± 0,2	0,62 ± 0,05
	40	14,5 ± 0,7	21,2 ± 0,4	1,5 ± 0,1
	50	14,1 ± 0,7	36,0 ± 0,8	2,6 ± 0,2

Genom att avsätta de specifika hastighetskonstanterna för omlagringen vid konstant temperatur mot baskoncentrationen fann man, att isomeriseringen var proportionell mot baskoncentrationen (Figur 3). Detta visar, att omlagringen är av första ordningen med avseende på baskoncentrationen.



Figur 3. Specifika hastighetskonstanter för omlagring av 5-metylselenolen- och 5-metyltiolen-2-on i bensenlösning vid 40°C med olika baskoncentrationer (0,60, 0,48 och 0,24 M). (▲) = k_A^{Se} , (+) = k_A^S , (■) = k_B^S och (●) = k_B^{Se}

Ur hastighetskonstanterna kan Arrhenius' aktiveringsenergi, E_a , och aktiveringsparametrarna för omlagringen beräknas. Arrhenius- och Eyrings-ekvationerna¹³⁰ skrives som (3) och (4).

$$\ln k = - \frac{E_a}{R \cdot T} + C \quad (3)$$

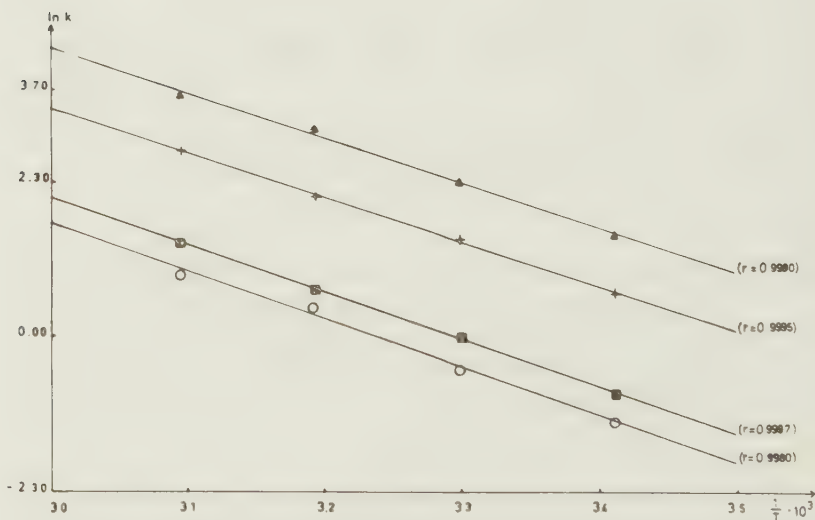
$$\Delta S^* = \frac{E_a}{T} - 19,1 \cdot \log \frac{T}{k} - 231,5 \quad (4)$$

Gibbs' fria aktiveringsenergi beräknades ur (3) och (4),
eftersom

$$\Delta H^* = E_a - R \cdot T \quad \text{och}$$

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^*$$

E_a kan bestämmas ur lutningen för de rätta linjer, som bildades genom att avsätta naturliga logaritmen för hastighetskonstanterna mot $1/T$ (Figur 4).



Figur 4. Arrhenius diagram för 5-metyltiolen-2-on och 5-metylselenolen-2-on i bensenlösning (▲) = k_A^{Se} , (+) = k_A^S , (■) = k_B^S och (o) = k_B^{Se} . ($\ln k$ axeln förskjuten + $\ln 10^4$)

Aktiveringsparametrarna är angivna i Tabell XXXVI. Eftersom $\ln k_{A,B}^{S,Se}$ vs $1/T$ är rätta linjer, väljes en enda temperatur ($T = 298^\circ K$) för att beräkna aktiveringsparametrarna.

Tabell XXXVI. Aktiveringsentalpier, fria aktiveringsenergier och aktiveringsentropier för 5-metylselenolen-2-on och 5-metyltiolen-2-on i bensen vid 298°K

Förening	Förenat med k _A			Förenat med k _B		
	$\Delta H^\ddagger$ KJ mol ⁻¹	$\Delta G^\ddagger$ KJ mol ⁻¹	$\Delta S^\ddagger$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$\Delta H^\ddagger$ KJ mol ⁻¹	$\Delta G^\ddagger$ KJ mol ⁻¹	ΔS J mol ⁻¹ K ⁻¹
5-Metylselenolen-2-on	53 ± 2	104 ± 5	-170 ± 7	57 ± 3	111 ± 5	-181 ± 8
5-Metyltiolen-2-on	53 ± 1	106 ± 2	-178 ± 3	56 ± 1	110 ± 2	-180 ± 3

Eftersom $\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K = \Delta H - T\Delta S$ gäller

$$\ln K = - \frac{\Delta H}{R \cdot T} + \frac{\Delta S}{R} \quad (5)$$

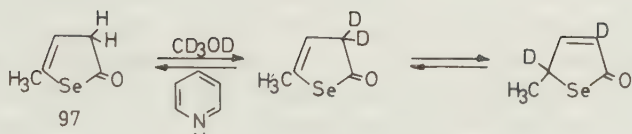
Denna relation plottades för båda systemen. Jämviktskonstanten vid olika temperaturer visade sig satisfiera ekvation (5). Reaktionsvärmets, (ΔH), bestämdes ur lutningen av linjen efter minsta kvadratanpassningsmetoden, medan entropiändringen, ΔS , bestämdes av linjens avskärning med $\ln K$ -axeln. De termodynamiska konstanterna är samlade i Tabell XXXVII.

Tabell XXXVII. Termodynamiska parametrarna för 5-metylselenolen-2-on och 5-metyltiolen-2-on vid 298°K

Förening	ΔH	ΔG	ΔS
	KJ	KJ	J
	mol ⁻¹	mol ⁻¹	mol ⁻¹ K ⁻¹
5-Metylselenolen-2-on	-3,6 ± 0,5	-7 ± 1	11 ± 2
5-Metyltiolen-2-on	-3,2 ± 0,2	-3,6 ± 0,5	1,5 ± 0,3

De termodynamiska värdena är i god överensstämmelse med dem, som erhöles som differenser ur de fria aktiveringsenergierna i Tabell XXXVI. Den största procentuella avvikelser erhålles ur de båda systemens ΔS -värden.

För att få någon uppfattning om den mekanism, som är aktuell för denna omlagring, undersöktes en bensenlösning bestående av 5 molar CD₃OD, 0,62 molar selenolakton och 0,60 molar pyridin. Det kunde konstateras, genom att följa förloppet med NMR, att den icke-konjugerade isomeren av 5-metylselenolen-2-on (97, X = Se) undergick väte-deuteriumutbyte mycket snabbare än den konjugerade isomeren. Vidare byttes nästan alla 3-väten mot deuterium, innan någon omlagring till den konjugerade laktonformen (98, X = Se) ägde rum.



Det snabba utbytet av deuterium i 3-positionen på den icke-konjugerade isomeren (97, X = Se) visar, att borttagandet av 3-protonen inte är det hastighetsbestämmande steget för den tautomera omlagringen. I stället är påsättandet i 5-position hastighetsbestämmande. Att 5-positionen är inblandad i det hastighetsbestämmande steget, för både k_A och k_B , stöds av ett kvalitativt experiment, som visade att deuterium inkorporerades i 5-positionen på den konjugerade isomeren med ungefär samma hastighet, som omlagringen ägde rum.

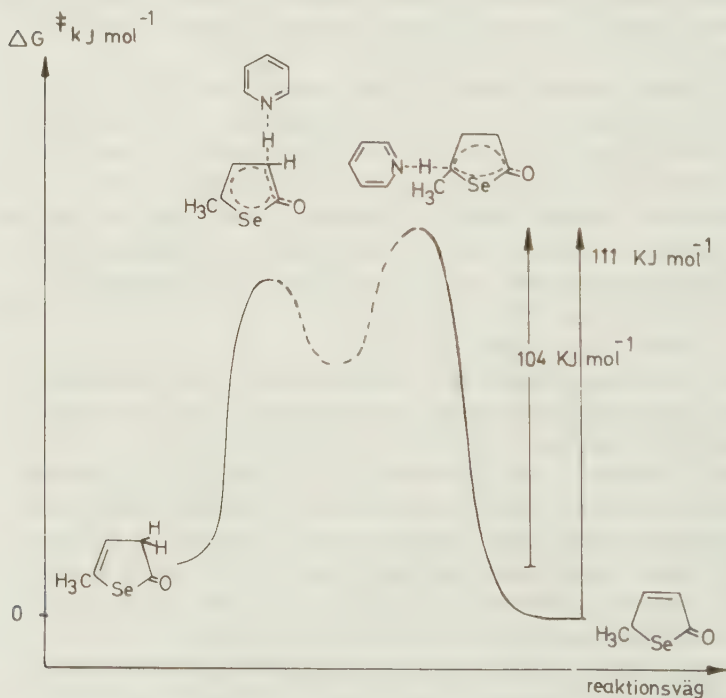
Eftersom väteutbytet i 3-position är snabbare än isomeriseringen, kan man inte avgöra om mekanismen är intramolekylär eller intermolekylär. Weidler och Bergson¹³¹ samt Cram och Uyeda^{132,133} visade i en serie undersökningar, att det, förutom den intermolekylära mekanismen, förekommer en mekanism, som under vissa omständigheter blir den helt dominerande. Denna mekanism innebär att protonutbytet är intramolekylärt, och går över jonpar som intermediat, utan väte-deuteriumutbyte med tillsatt deuteriumkälla.

Aktiveringsentalpin för påsättandet av 5-protonen är densamma i båda systemen. Detta framgår av att $\ln k_A^S$ är parallell med $\ln k_A^{Se}$ (se Figur 4). Sålunda måste differensen i fria aktiveringsenergin vara beroende på olikheter i aktiveringsentropin. Denna är något mindre negativ i selenolen-2-on- än i tiolen-2-onsystemet (jfr Tabell XXXVI). Eftersom $\ln k_B^S$ och $\ln k_B^{Se}$ ligger nära varandra och nästan är parallella (se Figur 4), är aktiveringsparametrarna för borttagandet av 5-protonen nästan desamma i båda systemen.

Som framgår av Figur 4 och Tabell XXXVI är hastigheten för påsättandet av protonen i 5-position (k_A) större i selenofensystemet än tiofensystemet. Vid borttagandet av 5-protonen (k_B) är hastigheten tvärtom större i tiofensystemet än i selenofensystemet. Även om k_B^S är något större än k_B^{Se} , så är k_A^{Se} mer än

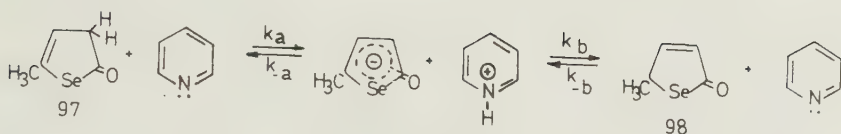
dubbelt så stor som k_A^S . Detta medför, att omlagringen av selenofensystemet är dubbelt så snabb som den för tiofensystemet. Tiofensystemet är i sin tur 3-4 tiopotenser snabbare än furansystemet. Eftersom skillnaden mellan selenofen- och tiofensystemet enligt denna undersökning inte är större, och furansystemet avviker kraftigt, bör man härav kunna sluta, att 2-hydroxiselenofen- och 2-hydroxitiofenderivatet är ganska lika, medan 2-hydroxifuranderivatet avviker betydligt mera.

Man kan på goda grunder antaga, att reaktionsförloppet för omlagringen av den icke-konjugerade selenolaktonformen (97, X = Se) till den konjugerade selenolaktonformen (98, X = Se) har samma utseende som i tiofenserien. Detta illustreras med diagrammet nedan. Av detta kan man konstatera, att omlagringen av



5-metyl-2-hydroxiselenofensystemet, likt tiofenanalogen,^{96,129} under dessa betingelser följer en tvåstegsmekanisk av den klassiska typen, som överensstämmer med båda delarna av Hughe-

-Ingolds regel.¹³⁴



10. MASSPEKTRA

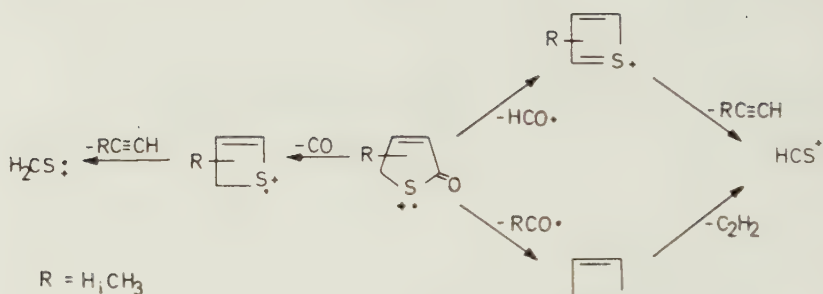
Diskussion av masspektra

Masspektra av 2-hydroxitiölfensystemen och deras derivat användes för både molekylvikts- och strukturbestämning. I litteraturen finns emellertid endast ett arbete,¹³⁵ som översiktligt behandlar fragmentering av 2-hydroxitiölfensystemen. Det kan därför vara befogat att studera fragmenteringen av de 2-hydroxitiölfensystem, som framkom under detta arbete.

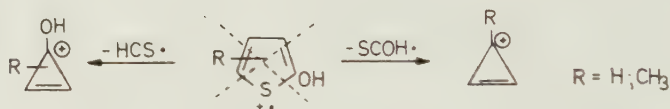
Alkyltiefeners och disubstituerade alkyl-bromtiefeners fragmentering har tidigare ingående¹³⁶⁻¹⁴¹ diskuterats. Därför behandlas detta ej här. Masspektra av dessa derivat användes endast för molekylviktsbestämning, eftersom tiölfenskelettet omlagras och sidokedjan förflyttas, med påföljd att det är svårt att skilja på isomerer.^{136,142,143}

Metastabila joner medtas inte i diskussionen, eftersom inga speciella åtgärder vidtagits för att göra de spektroskopiska betingelserna jämförbara. Mekanismerna för fragmentering av 2-hydroxitiölfenerna skall därför endast betraktas som förslag. Fragmentens förekomst anges i procent av bastoppen (kastoppen = 100 %).

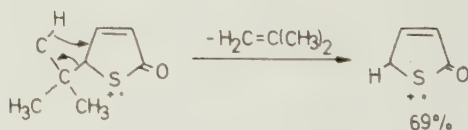
För monoalkyl-3-tiolen-2-oner kan man föreslå följande allmänna fragmenteringsmönster. Detta skiljer sig något från det tidigare beskrivna.¹³⁵ Molekyljonen är i samtliga fall det största förekommande fragmentet.



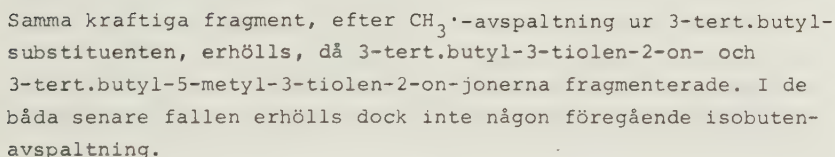
En del av fragmenteringarna tycks ske via enolformen, eftersom masspektra uppvisar fragment, som är karakteristiska för tiofeners sönderfall.¹³⁸



Även de 5-metylsubstituerade derivaten spaltade av $\text{H}-\text{C}\equiv\text{S}\cdot$, vilket tyder på, att vissa omlagringar äger rum i molekylljonen. Fragmenteringen av tert.butylsubstituerade 2-hydroxitiolener sker något annorlunda. 5-tert. Butyl-3-tiolen-2-on har en svag molekyld topp (3 %). Något starkare är $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$ (5 %) och $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)^+$ (6 %) fragmenten. Av betydligt större intensitet är $(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8)^{++}$ fragmentet (69 % av bastoppen). Detta innebär, att molekylljonen lätt spaltas av isobuten förslagsvis enligt följande:



I 3,5-ditert.butylsubstituerad 3-tiolen-2-on saknas molekylfragmentet. Däremot förekommer $(M-CH_3)^+$ (4 %). Vidare förekommer $(M-C_3H_7)^+$ (1 %). På samma sätt som ovan avspaltades isobuten till $(M-C_4H_8)^+$ (92 %). Detta fragment gav, efter avspaltning av $CH_3\cdot$, upphov till bastoppen. (Jfr fragmenteringen för acetoxitiofener nedan).



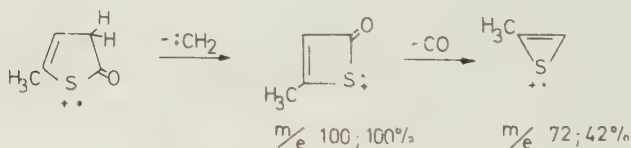
Hos de tautomera α, β -omättade tiolaktonerna ger $(M-CO)^+$ och $(M-HCO)^+$ upphov till fragment av ungefär samma storleksordning. Hos de låsta α, β -omättade formerna erhöles endast $(M-CO)^+$ fragment.



De med 3,3-dimetyl låsta β,γ -omättade föreningarna ger betydligt större andel $(M-HCO)^+$ än $(M-CO)^{++}$ fragment. Exempelvis ger 3,3-dimetyl-4-tiolen-2-on $(M-HCO)^+$ (80 %) och $(M-CO)^{++}$ (57 %). Fragmenteringsmönstren för de β,γ -omättade föreningarna med en metylgrupp i 4- eller 5-position är likartade.

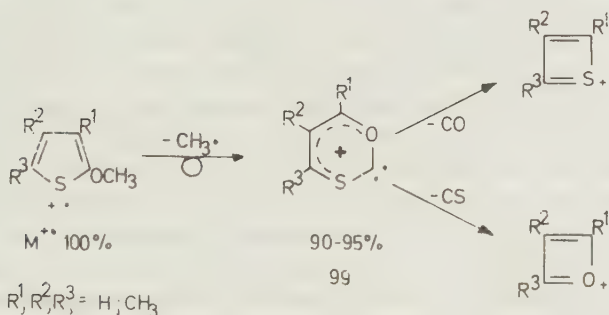
Om dubbelbindningen låses med en metyl- och en tert.butylgrupp i 3-position, som i 3-metyl-3-tert.butyl-4-tiolen-2-on (a) och 3-metyl-3-tert.butyl-5-metyl-4-tiolen-2-on (b), erhålles den dominerande fragmenteringen av tert.butylgruppen. Molekylfragmentet utgörs endast av 1 % för (a) och 9 % för (b). $(M-CH_3)^+$ är 3 % för (a) och 8 % för (b), medan $(M-C_3H_7)^+$ utgörs av 3 % för (a) och 4 % för (b). Den dominerande fragmenteringen är $(M)^{++}-CH_2=C(CH_3)_2$, som ger ett fragment på 91 % för (a) och 100 % för (b). Detta fragment spaltar därefter $CHO\cdot$ i ringa omfattning och ger upphov till en topp på 4 % för både (a) och (b). Något fragment, som härrör från CO-avspaltning, kan inte upptäckas. Vidare förekommer tert.butylkatjonen som fragment för både (a) och (b) i 100 respektive 55 %.

Den β,γ -omättade formen av 5-metyltiolen-2-on-systemet har ett intressant fragmenteringsmönster. Molekylfragmentet m/e 114 är ganska svagt (9 %). De förväntade fragmenteringarna av $HCO\cdot$ och CO är även de svaga (4 respektive 5 %). $(M-CH_3CO)^+$ är också liten (19 %). Den klart dominerande fragmenteringen är följande:



Någon motsvarighet med $:C(CH_3)_2$ -avspaltning för de övriga β,γ -omättade tiolaktoner finns inte.

Den låsta hydroxiformen av de tautomera 2-hydroxitiufen-systemen erhålles av de O-metylerade föreningarna. Anisol ger vid fragmentering en avspaltning av formaldehyd från molekyljonen.¹⁴⁵ Detta förekommer däremot inte hos 2-metoxitiufenerna, vilka följer det fragmenteringsmönster, som skisserades av



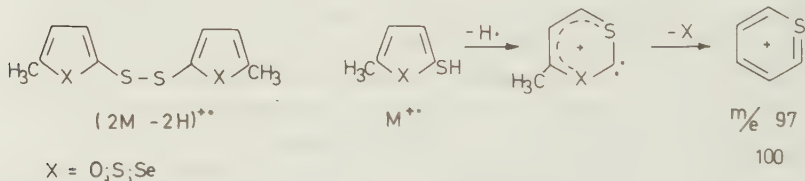
Avspaltning av CO eller CS från den omlagrade katjonen (99) uppvisar olika intensitet för den osubstituerade och de monometylsubstituerade 2-metoxitiofenerna. 3,4-Dimetyl-2-metoxitiofen uppvisar i stort samma fragmenteringsmönster som de monometylsubstituerade föreningarna. Enda skillnaden är, att CS-avspaltningen från den omlagrade katjonen (99) saknas. De båda 3-tert.butylsubstituerade föreningarna, 3-tert.butyl-2-metoxitiofen och 3-tert.butyl-5-metyl-2-metoxitiofen, uppvisar ett likartat fragmenteringsmönster med tre stycken $CH_3\cdot$ -avspaltningar från molekyktoppen. Dominerande bastopp utgör $(M-CH_3)^+$ för båda substanserna.

I detta sammanhang diskuteras fragmenteringen för tioetrar och tioler av tiofen, selenofen och furan. Hos samtliga tioetrar är molekyktoppen bastopp. Det största fragmentet utgör $(M-CH_3)^+$. Den analogt med (99) omlagrade katjonens betydelse måste än en gång markeras. CO-avspaltning från denna dominerar över CS-avspaltning, som i sin tur dominerar över CSe-avspaltning. Då möjlighet till CO-avspaltning finns, sker detta till största delen som i 5-metyl-2-tiometylfuran. Här är de största fragmenten $(M)^{+}$: 100 %, $(M-CH_3)^+$: 67 %, $(M-CH_3-CO)^+$: 34 % och $(M-CH_3-CS)^+$: 4 %. Hos 5-metyl-2-tiometyltiofen saknas möjlighet till CO-avspaltning. I stället avspaltas då svavel från den omlagrade katjonen. De största fragmenten blir här $(M)^{+}$: 100 %, $(M-CH_3)^+$: 98 %, $(M-CH_3-S)^+$: 13 % och $(M-CH_3-CS)^+$: 37 %. Dessutom förekommer HCS^+ : 33 %. Hos 5-metyl-2-tiometylselenofen är det fortfarande molekylfragmentet och $(M-CH_3)^+$, som är de domi-

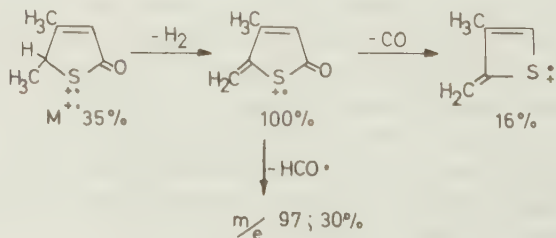
nerande med intensiteterna 100 och 56 % respektive. Från $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$ fragmentet avspaltas förutom CS och CSe i 14 respektive 5 % även svavel och selen i 13 respektive 32 %.

$(\text{M-SH})^+$ och $(\text{M-CH}_3\text{SH})^{++}$, som tidigare beskrivits för liknande föreningar,^{146,147} kunde inte upptäckas.

5-Metyl-2-tiolerna av tiofen, selenofen och furan ger (M-H)⁺ som bastopp. Molekylfragmenten utgör endast 39, 30 och 72 % respektive. Hos alla tre föreningarna erhålls ett fragment, som är dubbla molekylvikten -2H⁺. Dessa disulfider har förmodligen bildats på vägen in i jonisationskammaren. Ett framträdande fragment för tiofen- och selenofentiolerna utgör tiopyryliumkatjonen (100) med 95 respektive 89 % intensitet. Motsvarande fragment förekommer ej hos furananalogen.



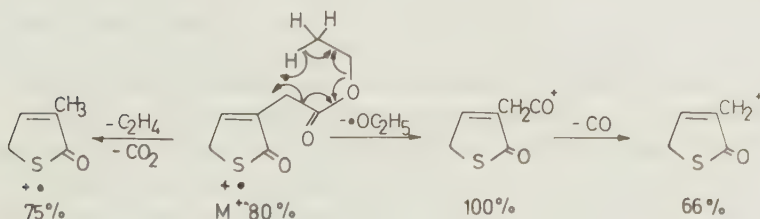
Dimetylsubstituerade 2-hydroxitiofener har i stort samma avspaltningmönster, som beskrivits för 2-hydroxitiofensystemen, med $(M-CO)^{+}$, $(M-HCO)^{+}$ och $(M-CH_3CO)^{+}$ som dominerande fragment. Det nya som tillkommer för dessa föreningar är, att molekylfragmentet avspaltar två väteatomer. Detta fragment utgör också bas-toppen för 3,5- och 4,5-dimetylisomeren, medan det endast förekommer i 6 % hos 3,4-dimetylisomeren. Förslagsvis kan detta fragment uppkomma genom eliminering av H_2 , varvid det konjugerade systemet utökas. Dock finns ingen sådan fragmentering för



5-metyl-2-hydroxitiofensystemet. $\text{HCO}\cdot$ - och CO -avspaltningar följer även här. Efter $\text{HCO}\cdot$ -avspaltning bildas förmodligen tiopyryliumkatjonen (100). Typiska tiofenavspaltningar $\text{HCS}\cdot$ och $\text{HOCS}\cdot$ förekommer, då föreningarna är tautomera.

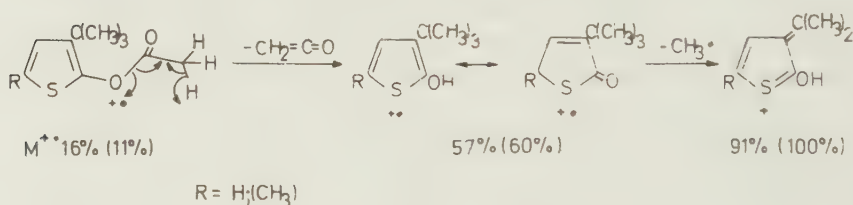
Bromsubstituerade 2-hydroxitiofensystem uppvisar ett enklare fragmenteringsmönster än de alkylsubstituerade. 3- och 4-bromsubstituerad 2-hydroxitiofen ger mycket lika fragmenteringsmönster. Hos 3-brom-2-hydroxitiofen utgör molekyelfragmentet 60 % av bastoppen $(\text{M}-\text{Br})^+$. Bastoppen tappas sedan CO och bildar det välbekanta fragmentet m/e 71; 43 %. Vidare avspaltar molekyelfragmentet på vanligt sätt CO till m/e 150/152; 7 % och $\text{HCO}\cdot$ i betydligt mindre omfattning. De tautomera egenskaperna hos 3-brom-3-tiolen-2-on visas av de typiska tiofenavspaltningarna $\text{HCS}\cdot$ och $\text{HOCS}\cdot$ till m/e 133/135 och m/e 117/119 (7 respektive 4 %). Samma fragmentering äger rum, om ett väte på ringen substitueras med en metylgrupp. Noteras bör, att 5-metyl-3-brom-2-hydroxitiofensystemet har en liten tendens att ge $(\text{M}-\text{H}_2)^{+\cdot}$ -fragment.

Vid alkylering av 2-hydroxitiofen med brometylacetat erhöles två isomera föreningar, som här uppvisar helt olika masspektra. Båda isomererna har ett molekyelfragment med m/e 186. Den O-alkylerade har ett stabilt fragment, som dessutom utgör bastopp, efter avspaltning av alkylgruppen $\cdot\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$. Detta är den klart dominerande fragmenteringen. Därefter äger fragmentering rum analogt med 2-metoxitiofen (jfr ovan). Den C-alkylerade föreningen har ett helt annorlunda fragmenteringsmönster. Den svagaste bindningen är här esterbindningen. Därefter avspaltas en moleky CO . En annan intressant väteomlagring, följd av C_2H_4 - och CO_2 -avspaltning, föreslås. På grund av denna omlagring



och avspaltning bildades det joniserade fragmentet av 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet. Detta har sedan samma fragmenteringsmönster som 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet.

De O-acylerade 2-hydroxitiofenerna har ett påfallande enkelt fragmenteringsmönster, åtminstone vad 3-tert.butyl-2-acetoxitiofen och 5-metyl-3-tert.butyl-2-acetoxitiofen beträffar. Hos acetättikestrar förekommer vanligtvis CH_3CO^+ som ett betydande fragment. Detta är också fallet med dessa två 2-acetoxitiofenderivat, där CH_3CO^+ utgör 100 respektive 39 %. En intressant fragmentering, som består av ketenavspaltning, förekommer också. Liknande avspaltningar är tidigare kända i Ref. 148.



Efter ketenavspaltning följer en dominerande $\text{CH}_3\cdot$ -avspaltning (jfr fragmentering av 3,5-ditert.butyl- och 3-tert.butyl-3-tiolen-2-on ovan).

De tautomera 5-metyl-, 3,5-dimetyl- och 5-metyl-3-tert.-butyl-2-hydroxiselenofensystemen ger i stort sett samma fragmenteringsmönster som tiofenanalogerna. Det nya för dessa system är, att atomärt selen har en klar tendens att falla av från olika fragment. Vidare erhålles selen som ett jonfragment. Den låsta β, γ -omättade formen av 3,3,5-trimetyl-4-selenolen-2-on ger, på samma sätt som motsvarande tiofensystem, till största delen $\text{HCO}\cdot$ -avspaltning och mindre andel CO -avspaltning. Avspaltningen av $\text{HCO}\cdot$ ger upphov till bastoppen. Selen utgör ett tämligen framträdande jonfragment. De O-metylerade produkterna, 5-metyl- och 3,5-dimetyl-2-metoxiselenofensystemen, ger likartade fragmenteringar med motsvarande tiofensystem. Huvudfragment är molekyelfragmentet, som även utgör bastoppen. Detta spaltar $\text{CH}_3\cdot$ analogt till den ovan omtalade katjonen (99), som här kan spalta antingen CO eller CSe . Den enda fragmentering som äger rum är avspaltning av CO . Därefter avspaltas $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{CH}$.

Fragmenteringar, som är typiska för tiofenringen, förekommer också men är inte särskilt dominerande. 5-Metyl-2-acetoxi-selenofen ger, på samma sätt som i tiofenserien, $(M-CH_2=C=O)^+$ och $(CH_3CO)^+$ som de dominerande fragmenten. Här förekommer emellertid dessutom, med en intensitet av 10 %, en avspaltning av $CH_3CO\cdot$ följt av CO-avspaltning.

11. EXPERIMENTELL DEL

Analytiska metoder och allmänna anmärkningar

Gaskromatografiska analyser utfördes med en Perkin-Elmer 900 gaskromatograf utrustad med en flamjonisationsdetektor och ansluten till en Varian integrator modell 480.

Preparativ gaskromatografi utfördes med ett Perkin-Elmer F 21 instrument. Kolonnerna var gjorda av rostfritt stål och kväve användes som bärgas. Kolonnutrustningen i samband med gaskromatografi (VPC) beskrivs i Tabell XXXVIII.

^1H NMR-spektra upptogs med en Varian A-60 spektrometer. Några NMR-spektra och de kinetiska mätningarna upptogs med en Jeol MH 100 högupplösande spektrometer försedd med en Vt-3C variabel temperaturkälla och integreringsenhet. De numeriska beräkningarna av hastighetsdata utfördes på en Hewlett-Packard 9820 A bordskalkylator försedd med en 9832 A kalkylatorplotter.

Masspektra upptogs med en LKB 9000 masspektrometer. Elektronstrålens energi var i samtliga fall 70 eV. Substanserna infördes genom gaskromatograf.

IR-spektra togs upp med en Perkin-Elmer 257 Grating Infra Red Spectrophotometer.

Elementaranalyser utfördes vid Analytiska Avdelningen, Lunds Universitet (LU), Ilse Beetz, Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach, Västtyskland samt Dornis und Kolbe, Mikroanalytisches Laboratorium, Mülheim a.d. Ruhr, Västtyskland.

Reaktioner, där litium- eller Grignard-reagens användes, utfördes i kvävgasatmosfär med natriumtorkad eter som lösningsmedel. Kvävgasen renades från syre och fukt genom passage förbi 15 % vattinig pyrgallollösning och koncentrerad svavelsyra. Alkylitiumlösningarna titrerades först på den totala bashalten och därefter på den verkliga alkylitiumhalten.¹⁴⁹

Renheten hos substanserna kontrollerades genom gaskromatografi, IR- och NMR-spektroskopi.

Tabell XXXVIII. Utrustning i samband med gaskromatografi

Kolonn- beteckning	Kolonn- dimensioner mmxmm	Stationär fas	Typ av bärare	Mesh	Gas- kromatograf (P-E) *
A	2,0x2	NPGS	Chrom W	80/100	900
B	3,0x2	OV 17	Gas Chrom Q	100/120	900
C	3,0x2	OV 17	Gas Chrom Q	100/120	900
D	2,0x2	BDS	Chrom W	80/100	900
E	2,5x2	OV 1	Gas Chrom Q	100/120	900
F	3,0x2	BDS	Chrom W	80/100	900
G	2,7x6	BDS	Chrom A	45/60	F 21
H	2,7x6	OV 17	Chrom A	45/60	F 21
I	2,7x6	OV 101	Chrom A	45/60	F 21
K	3,0x2	Reoplex 400	Chrom W	80/100	900

* P-E = Perkin-Elmer

Vid samtliga alkyleringsreaktioner, av 2-hydroxitiofen-systemen, undersöktes isomerfördelningen med analytisk VPC före och efter destillation. Den relativa sammansättningen förändrades inte vid destillationsprocessen. Sammansättningen analyserades med NMR-spektroskopi. Isomererna separerades med preparativ VPC. De totala och relativa utbytena ges i Tabell I-VII. Produkternas struktur bestämdes med hjälp av IR-, NMR- och masspektroskopi. IR- och NMR-data ges i Tabell VIII-X. Masspektroskopiska data diskuteras i Kapitel 10. Molekylfragmentet = $(M)^{+}$.

Experimentell del till Kapitel 2.1

Alkylering av 5-metyltiolen-2-on med metyljodid. Metod A. 23,0 g (0,16 mol) metyljodid, 45 ml torr eter, 50 ml abs. etanol och 0,9 g (0,04 mol) natrium värmdes under kvävgas. Då lösningen var homogen, tillsattes 4,5 g (0,04 mol) 5-metyltiolen-2-on, löst i 5 ml torr eter, och reaktionsblandningen återloppskokades 90 minuter vid 42°C. Reaktionsblandningen surgjordes genom att försiktigt hällas ut på 2 N saltsyra och is täckt med eter. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter. De förenade eterfaserna extraherades med vatten till neutral reaktion, torkades över magnesiumsulfat och destillerades.

Destillation gav 0,93 g (18 %) alkylprodukter med kp. 80-95°C/10 mm Hg, $n_D^{22} = 1,5170$. Råprodukt och destillat analyserades med VPC (kolonn B). Produktsammansättningen ges i Tabell I. 3,5-Dimetyl-3-tiolen-2-on, $(M)^{+}$: m/e 128, hade samma retentionstid och spektroskopiska data som en autentisk substans (se Kapitel 4).

3,3,5-Trimetyl-4-tiolen, $n_D^{21} = 1,5045$, $(M)^{+}$: m/e 142. Spektroskopiska data överensstämde med litt.²³

Alkylering av 5-metyltiolen-2-on med allylbromid utfördes, enligt Metod A, med 4,5 g (0,04 mol) 5-metyltiolen-2-on, 20 g (0,116 mol) allylbromid och 0,9 g (0,04 mol) natrium. Destillation gav 2,2 g (33 %) alkylerad produkt med kp. 120-125°C/12 mm Hg. Vid analytisk VPC användes kolonn B och preparativ VPC kolonn G.

5-Metyl-3-allyl-3-tiolen-2-on, $n_D^{21} = 1,5350$, $(M)^{+}$: m/e 154.
Beräknat för $C_8H_{10}OS$ (154,2): C 62,30, H 6,54, S 20,79.
Funnet: C 63,0, H 6,50, S 19,4.

5-Metyl-3,3-diallyl-4-tiolen-2-on, $n_D^{21} = 1,5168$, $(M)^{+}$: m/e 194.

Beräknat för $C_{11}H_{14}OS$ (194,2): C 68,01, H 7,26, S 16,50.
Funnet: C 67,3, H 7,28, S 15,8.

5-Metyl-3,5-diallyl-3-tiolen-2-on, $(M)^{+}$: m/e 194.

IR-spektrum (film): $CO = 1685\text{ cm}^{-1}$.

Alkylering av 5-metyltiolen-2-on med bensylbromid utfördes, enligt Metod A, med 4,5 g (0,04 mol) 5-metyltiolen-2-on, 28 g (0,16 mol) bensylbromid och 0,9 g (0,04 mol) natrium.

Destillation gav 2,0 g (25 %) 5-metyl-3-bensyl-3-tiolen-2-on med kp. $187\text{--}190^\circ\text{C}/8\text{ mm Hg}$, $n_D^{21} = 1,5872$, $(M-2)^{+}$: m/e 202. (M^{+} saknades).

Beräknat för $C_{12}H_{12}OS$ (204,3): C 70,55, H 5,92, S 15,70.
Funnet: C 70,4, H 5,88, S 14,03.

Vidare erhöles 0,35 g (3,0 %) 5-metyl-3,3-dibensyl-4-tiolen-2-on med kp. $232\text{--}238^\circ\text{C}/8\text{ mm Hg}$, smp. $135,5\text{--}136^\circ\text{C}$ (omkristalliserades ur etanol), $(M)^{+}$: m/e 294.

Beräknat för $C_{19}H_{18}OS$ (294,4): C 77,5, H 6,12, S 10,9.
Funnet: C 77,4, H 6,16, S 10,9.

Alkylering av 5-metyltiolen-2-on med dimetylsulfat utfördes, enligt Metod A, med 4,5 g (0,04 mol) 5-metyltiolen-2-on, 20,4 g (0,16 mol) dimetylsulfat och 0,9 g (0,04 mol) natrium.

Destillation gav 1,5 g (29 %) alkylprodukter. Vid analytisk VPC användes kolonn B.

5-Metyl-2-metoxitiofen, $(M)^{+}$: m/e 128, och 3,5-dimetyl-3-tiolen-2-on hade retentionstider och spektroskopiska data, som överensstämde med autentiska substanser (se Kapitel 4).

Alkylering av 5-metyltiolen-2-on med dimetylsulfat i natriumhydroxidlösning. 4,5 g (0,04 mol) 5-metyltiolen-2-on tillfördes dropvis till en homogen lösning av 40 ml vatten, 1,7 g (0,04 mol) natriumhydroxid och 20,4 g (0,16 mol) dimetylsulfat, under kvävgasatmosfär. Reaktionsblandningen återloppskokades 90 minuter och surgjordes genom att hällas på 2 N saltsyra och is täckt med eter. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter. De kombinerade organiska faserna extraherades

med vatten till neutral reaktion, torkades över magnesiumsulfat och destillerades.

Destillationen gav 1,6 g (31 %) av alkylerade produkter. Vid analytisk VPC användes kolonn B.

5-Metyl-2-metoxitiofen och 3,5-dimetyl-3-tiolen-2-on hade samma retentionstider och spektroskopiska data som ovan.

Experimentell del till Kapitel 2.2

5-Metyl-2-Tl(I)tienoxid framställdes, enligt Pedersen och Lawesson²³, ur 12,5 g (0,05 mol) tallium(I)etoxid och 6,8 g (0,06 mol) 5-metyltiolen-2-on i 40 ml bensen med 92 % utbyte. (Litt.²³ 94 %).

Alkylering av 5-metyl-2-Tl(I)tienoxid med metyljodid utfördes, enligt Pedersen och Lawesson,²³ med 12,7 g (0,04 mol) nyligen preparerad 5-metyl-2-Tl(I)tienoxid, som extraherades under kvävgas 19 timmar med 12,5 ml metyljodid och 250 ml torr petroleumeter (30-50) i en Soxhlet extraktionsapparat. Därefter evaporerades lösningsmedlet, och återstoden destillerades. Destillation gav 2,0 g (38 %) av alkylerade produkter med kp. 60-100°C/15 mm Hg. Vid analytisk VPC användes kolonn B. Den totala och relativa sammansättningen av alkylprodukter visas i Tabell II.

3,5-Dimetyl-3-tiolen-2-on, 3,3,5-trimetyl-4-tiolen-2-on och 5-metyl-2-metoxitiofen hade samma retentionstid och spektroskopiska data som ovan.

Alkylering av 5-metyl-2-Tl(I)tienoxid med dimetylsulfat. 12,7 g (0,04 mol) 5-metyl-2-Tl(I)tienoxid sattes försiktigt till en blandning av 10,1 g (0,08 mol) dimetylsulfat i 250 ml torr petroleumeter (30-50) under kvävgas. Reaktionsblandningen återloppskokades under kraftig omrörning och följdes med VPC (kolonn B). Efter 45 timmar var reaktionen färdig. Reaktionsblandningen kylades och filtrerades. VPC visade, att råprodukten bestod av 5-metyl-2-metoxitiofen (98 %), 3,5-dimetyl-3-tiolen-2-on (1 %) och 5-metyl-3-tiolen-2-on (1 %). Retentionstiderna var identiska med motsvarande substanser ovan. Filtratet omsattes under kraftig omrörning med 2 N natriumhydroxidlösning och vatten och torkades över magnesiumsulfat.

Destillation gav 2,5 g (48 %) 5-metyl-2-metoxitiofen med kp. 65-67°C/15 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5244$. Spektroskopiska data överensstämde med en autentisk substans (se Kapitel 4).

Experimentell del till Kapitel 2.3

Alkylering av 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet med metyljodid.

Metod B. En nyligen framställd blandning av 17,0 g (0,050 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 4,0 g (0,10 mol) natriumhydroxid och 50 ml vatten tillsattes dropvis, under kvävgasatmosfär, till en blandning av 5,7 g (0,05 mol) 5-metyltiolen-2-on, 14,2 g (0,10 mol) metyljodid i 50 ml kloroform. Temperaturen hölls hela tiden vid 30°C. Tillsatsen tog ca 10 minuter, och omrörningen fortsattes därefter ytterligare 5 minuter. Vattenfasen surgjordes försiktigt med kall 2 N saltsyra, och faserna separerades. Vattenfasen extraherades med kloroform. De förenade kloroformfaserna evaporerades, och då det mesta av kloroformen drivits bort, tillsattes eter. Tetrabutylammoniumjodid kristalliserade. Kristallerna filtrerades och tvättades med eter. De förenade eterlösningarna tvättades med vatten och torkades över magnesiumsulfat. Isomerfördelningen undersöktes med analytisk VPC (kolonn D). Eterlösningen evaporerades och destillerades. Destillation gav 3,4 g (53 %) av en fraktion med kp. 82-97°C/11 mm Hg. Isomererna separerades medelst preparativ VPC (kolonn G). 3,5-Dimetyl-3-tiolen-2-on och 5-metyl-2-metoxitiofen hade samma retentionstid och spektroskopiska data som autentiska substanser (se Kapitel 4).

3,3,5-Trimetyl-4-tiolen-2-on hade retentionstid och spektroskopiska data, som överensstämde med ovan.

Alkylering av 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet med dimetylsulfat,

Metod C, utfördes, analogt med Metod B, med 4,0 g (0,035 mol) 5-metyltiolen-2-on, 8,8 g (0,070 mol) dimetylsulfat i 35 ml kloroform och 11,9 g (0,035 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 2,8 g (0,070 mol) natriumhydroxid i 35 ml vatten. Efter evaporering av kloroformen tillsattes eter, varvid en olja erhöles. Denna olja avskildes, och eterfasen tvättades med vatten. Därefter fortsattes som i Metod B.

Destillation gav 4,0 g (89 %) av alkylerade produkter med kp. 48-70°C/8 mm Hg. Vid analytisk VPC användes kolonn D och preparativ VPC kolonn G.

3,5-Dimetyl-3-tiolen-2-on, 5-metyl-2-metoxitiofen och 3,3,5-trimetyl-4-tiolen-2-on hade retentionstider och spektroskopiska data, som överensstämde med ovan.

3,5-Dimetyl-2-metoxitiofen hade retentionstid och NMR-data, som överensstämde med motsvarande förening nedan.

Alkylering av 4-metyl-2-hydroxitiofensystemet med metyljodid utfördes, enligt Metod B, med 4,56 g (0,040 mol) 4-metyltiolen-2-on, 11,4 g (0,080 mol) metyljodid i 40 ml kloroform och 13,6 g (0,040 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 3,2 g (0,08 mol) natriumhydroxid i 40 ml vatten.

Destillatin gav 3,3 g (64 %) av en fraktion med kp. 74-78°C/0,9 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5448$. Vid analytisk VPC användes kolonn D och preparativ VPC kolonn G. Den procentuella reaktivitetsfördelningen för de olika positionerna visas i Tabell VII.

3,4-Dimetyl-3-tiolen-2-on, smp. 48-49°C, $(M)^{+}$: m/e 128.

Beräknat för C_6H_8OS (128,19): C 56,22, H 6,29, S 25,01.

Funnet: C 56,2, H 6,31, S 24,9.

4-Metyl-2-metoxitiofen, $(M)^{+}$: m/e 128.

3,3,4-Trimetyl-4-tiolen-2-on, $(M)^{+}$: m/e 142. 4-Metyl-2-metoxitiofen och 3,3,4-trimetyl-4-tiolen-2-on gick inte, trots försök med olika kolonner, att separera med preparativ VPC.

4,5-Dimetyl-3-tiolen-2-on, $n_D^{20} = 1,5378$, hade samma retentionstid och spektroskopiska data som en autentisk förening (se Kapitel 4).

Alkylering av 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet med metyljodid utfördes, enligt Metod B, med 5,7 g (0,050 mol) 3-metyltiolen-2-on, 14,0 g (0,10 mol) metyljodid i 50 ml kloroform och 17,0 g (0,050 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 4,2 g (0,10 mol) natriumhydroxid i 50 ml vatten. Efter fullständig tillsats av basen fick blandningen omröras ytterligare 30 minuter.

Destillation gav 4,1 g (64 %) av en fraktion med kp. 52-93°C/11 mm Hg, $n_D^{22} = 1,5090$. Vid analytisk VPC användes kolonn D och preparativ VPC kolonn G och I.

3,5-Dimetyl-3-tiolen-2-on och 3,3,5-trimetyl-4-tiolen-2-on hade retentionstider och spektroskopiska data, som överensstämde med ovan.

3,3-Dimetyl-4-tiolen-2-on, $n_D^{20} = 1,5015$, hade spektroskopiska data, som överensstämde med litt.²³ (M)⁺: m/e 128.

3-Metyl-2-metoxitiofen, $n_D^{20} = 1,5212$, hade spektroskopiska data, som överensstämde med litt.²³ (M)⁺: m/e 128.

Alkylering av 3-metyl-2-hydroxitiofensystemet med dimetylsulfat utfördes, enligt Metod C, med 5,7 g (0,050 mol) 3-metyltiolen-2-on, 12,6 g (0,100 mol) dimetylsulfat i 50 ml kloroform och 17,0 g (0,050 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 4,0 g (0,10 mol) natriumhydroxid i 50 ml vatten.

Destillation gav 5,5 g (74 %) av alkylerade produkter med kp. 52-80°C/9 mm Hg. Vid analytisk VPC användes kolonn D och preparativ VPC kolonn I.

3-Metyl-2-metoxitiofen och 3,3-dimetyl-4-tiolen-2-on hade samma retentionstid och spektroskopiska data som ovan.

Alkylering av 3-tert.butyl-2-hydroxitiofensystemet med metyljodid utfördes, analogt med Metod B, med 7,8 g (0,050 mol) 3-tert.butyltiolen-2-on, 14,2 g (0,100 mol) metyljodid i 50 ml kloroform och 17,0 g (0,050 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 4,0 g (0,10 mol) natriumhydroxid i 50 ml vatten. Efter tillsats av basen fick blandningen omröras ytterligare 30 minuter. Destillation gav 6,1 g (72 %) av en fraktion med kp. 80-115°C/10 mm Hg. Vid analytisk VPC användes kolonn D och preparativ VPC kolonn G och I.

3,3-Metyl-tert.butyl-4-tiolen-2-on, smp. 67-68°C, (M)⁺: m/e 170. Beräknat för $C_9H_{14}OS$ (170,26): C 63,49, H 8,29, S 18,83. Funnet: C 63,7, H 8,28, S 18,9.

3-tert.Butyl-5-metyl-3-tiolen-2-on, $n_D^{20} = 1,5089$, hade samma retentionstid och spektroskopiska data som nedan (se Kapitel 9.2).

3,5-Dimetyl-3-tert.butyl-4-tiolen-2-on, $n_D^{20} = 1,5035$, (M)⁺: m/e 184.

3-tert.Butyl-2-metoxitiofen, $n_D^{20} = 1,5065$, hade samma spektroskopiska data som nedan.

3-tert.Butyl-5-metyl-2-metoxitiofen, $n_D^{20} = 1,5035$, (M)⁺: m/e 184.

Beräknat för $C_{10}H_{16}OS$ (184,29): C 65,17, H 8,75. Funnet: C 64,9, H 8,62.

Alkylering av 3-tert.butyltiolen-2-on med dimetylsulfat utfördes, analogt med Metod C, med 7,8 g (0,050 mol) 3-tert.butyltiolen-2-on, 12,6 g (0,100 mol) dimetylsulfat i 50 ml kloroform och 17,0 g (0,050 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 4,0 g (0,10 mol) natriumhydroxid i 50 ml vatten.

Destillation gav 8,4 g (78 %) alkylerade produkter med kp. 64-110°C/9 mm Hg. Vid analytisk VPC användes kolonn D. Destillatet löstes i eter, och den sura komponenten extraherades med 2 N natriumhydroxidlösning. Eterfasen torkades över magnesiumsulfat och destillerades. Destillationen gav 4,3 g (51 %) 3-tert.butyl-2-metoxitiofen med kp. 80-81°C/10 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5065$, (M)⁺: m/e 170.

Beräknat för C₉H₁₄OS (170,26): C 63,49, H 8,29, S 18,83.
Funnet: C 62,8, H 8,20, S 18,9.

Alkylering av 3-tiolen-2-on med metyljodid utfördes, analogt med Metod B, med 5,0 g (0,050 mol) 3-tiolen-2-on, 14,2 g (0,100 mol) metyljodid i 50 ml kloroform och 17,0 g (0,050 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 4,0 g natriumhydroxid i 50 ml vatten.

Destillation gav 3,0 g (53 %) av en fraktion med kp. 50-97°C/10 mm Hg, $n_D^{21} = 1,5480$. Vid analytisk VPC användes kolonn D och preparativ VPC kolonn G.

3-Metyl-3-tiolen-2-on, 3,5-dimetyl-3-tiolen-2-on, 3,3-dimetyl-4-tiolen-2-on, 3,3,5-trimetyl-4-tiolen-2-on, 3-metyl-2-metoxitiofen och 3,5-dimetyl-2-metoxitiofen visade sig ha samma retentionstid och spektroskopiska data som ovan.

2-Metoxitiofen, $n_D^{20} = 1,5274$, hade samma retentionstid och spektroskopiska data som en autentisk förening ur Ref. 52.
(M)⁺: m/e 114.

Alkylering av 3-tiolen-2-on med dimetylsulfat utfördes, enligt Metod C, med 2,0 g (0,02 mol) 3-tiolen-2-on, 5,1 g (0,04 mol) dimetylsulfat i 20 ml kloroform och 6,0 g (0,02 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 1,6 g (0,04 mol) natriumhydroxid i 20 ml vatten.

Destillation gav 1,5 g (66 %) alkylerade produkter med kp. 48-65°C/8 mm Hg. Vid analytisk VPC användes kolonn D och preparativ VPC kolonn I.

3-Metyl-3-tiolen-2-on, 2-metoxitiofen och 3-metyl-2-metoxitiofen hade samma retentionstid och spektroskopiska data som ovan.

Alkylering av 3,5-dimetyl-3-tiolen-2-on med metyljodid utfördes, enligt Metod B, med 5,1 g (0,04 mol) 3,5-dimetylthiolen-2-on, 11,4 g (0,08 mol) metyljodid i 40 ml kloroform och 13,5 g (0,04 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 3,2 g (0,08 mol) natriumhydroxid i 40 ml vatten. Efter fullständig tillsats fick reaktionen omröras ytterligare 30 minuter.

Destillation gav 3,6 g (64 %) av en fraktion med kp. 48-50°C/8 mm Hg. Vid analytisk VPC användes kolonn C och preparativ VPC kolonn I. Den procentuella reaktivitetsfördelningen för de olika positionerna visas i Tabell VII.

3,3,5-Trimetyl-4-tiolen-2-on hade retentionstid och spektroskopiska data, som överensstämde med ovan.

3,5-Dimetyl-2-metoxitiofen, $n_D^{20} = 1,5225$, $(M)^+$: m/e 142.

Beräknat för $C_7H_{10}OS$ (142,22): C 59,11, H 7,09, S 22,55.

Funnet: C 59,0, H 7,11, S 22,4.

Alkylering av 3-tiolen-2-on med bromättiksyraetylester utfördes, enligt Metod B, med 5,0 g (0,05 mol) 3-tiolen-2-on, 8,35 g (0,05 mol) bromättiksyraetylester i 50 ml kloroform och 17,0 g (0,050 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 4,0 g natriumhydroxid i 50 ml vatten. Reaktionen följdes med GLC (kolonn B). Efter 4 timmar var utgångsmaterialet förbrukat.

Efter det att kloroformen evaporerats, bildades en olja, som kristalliserade vid ordentlig skakning. Kristallerna filtrerades och tvättades med eter. Filtratet extraherades med vatten och torkades över magnesiumsulfat.

Råprodukten analyserades med VPC (kolonn B) och visade sig innehålla 65 % O-alkylerad och 35 % 3-C-alkylerad produkt. Destillation gav 3,9 g (42 %) med kp. 100-130°C/0,8 mm Hg, $(M)^+$: m/e 186 för båda isomererna. Destillatet löstes i eter och extraherades två gånger med 50 ml 2 N iskall natriumhydroxid. Eterfasen neutraliserades med utsp. saltsyra, extraherades med vatten och torkades. VPC (kolonn B) visade, att 3-C-alkylprodukten var borta.

Destillation gav 0,9 g (9,7 %) 2-oxitienoättiksyraetylester kp. 85°C/0,8 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5085$. (Litt.²⁴ 81°C/0,2 mm Hg, $n_D^{25} = 1,5055$).

Experimentell del till Kapitel 3

2-Hydroxitiofen, Metod D, framställdes med några modifikationer med den metod, som utarbetats av Hörnfeldt och Gronowitz.² 42,0 g (0,50 mol) tiofen löstes i 500 ml eter och omsattes med 338 ml 1,48 N butyllitium i hexan med sådan hastighet, att svag återloppskokning upprätthölls. Blandningen återloppskokades ytterligare 20 minuter, varefter den kylades till -70°C . 163 g (0,70 mol) tributylborat, löst i 300 ml eter, tillsattes allt på en gång. Blandningen omrördes ytterligare 3 timmar, varefter köldbadet avlägsnades, och den fick anta rumstemperatur. 80 ml 30 % väteperoxid tillsattes droppvis, så att lagom återloppskokning upprätthölls, varefter reaktionsblandningen fick återloppskoka 45 minuter. Blandningen kylades till 0°C , och 2 N saltsyra tillsattes under kraftig omrörning, till dess att reaktionsblandningen blev neutral eller svagt sur. Faserna separerades, vattenfasen extraherades med eter, och de förenade eterfaserna extraherades med vatten, till dess att Mohrs salt ej oxiderades av den separerade vattenfasen, och att neutral reaktion erhållits. Eterfasen torkades över magnesiumsulfat och destillerades.

Destillation under kvävgas gav 20,6 g (41 %) 2-hydroxitiofen med kp. $87-88^{\circ}\text{C}/9\text{ mm Hg}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5586$. (Litt.² 28 %, kp. $97^{\circ}\text{C}/15\text{ mm Hg}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5599$). IR- och NMR-data ges i Tabell VIII. (M)⁺: m/e 100.

2-Metyltiofen framställdes, enligt King och Nord,⁵¹ genom Wolff-Kishner-reduktion av 112 g (1,0 mol) 2-tiofenaldehyd,⁴⁸ löst i 500 ml etylenglykol, 200 ml hydrazinhydrat (85 %) och 220 g kaliumhydroxid.

Destillation gav 75,3 g (77 %) 2-metyltiofen med kp. $112-113^{\circ}\text{C}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5192$. (Litt.⁵¹ 78 %, kp. $112-113^{\circ}\text{C}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5203$).

5-Metyl-2-hydroxitiofen framställdes, enligt Metod D, ur 58,8 g (0,60 mol) 2-metyltiofen, 800 ml 0,83 N etyllitium i eter, 195 g (0,84 mol) tributylborat, löst i 250 ml eter, och 96 ml 30 % väteperoxid.

Destillation under kvävgas gav två fraktioner. Den första innehöll 24,3 g 5-metyl-4-tiolen-2-on med kp. $64-66^{\circ}\text{C}/10\text{ mm Hg}$. Den andra innehöll 14,7 g av lika delar 5-metyl-4-tiolen-2-on

och 5-metyl-3-tiolen-2-on med kp. $66-80^{\circ}\text{C}/10\text{ mm Hg}$ (totalt 57 % utbyte). (Litt.-värden¹ för 5-metyl-3-tiolen-2-on kp. $89-91^{\circ}\text{C}/13\text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5346$, litt. utbyte² 47 %). IR- och NMR-data ges i Tabell VIII och IX. $(M)^{+}$: m/e 114 för båda isomererna.

5-Metyl-4-tiolen-2-on framställdes, enligt Ref. 1, ur 3,38 g (0,030 mol) 5-metyl-3-tiolen-2-on, löst i 200 ml eter. Blandningen extraherades 4 gånger med 15 ml 2 N natriumhydroxid-lösning.

Destillation under kvävgas gav 1,90 g (56 %) 5-metyl-4-tiolen-2-on med kp. $74^{\circ}\text{C}/13\text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5275$, med 95-97 % av 4-tiolen-2-on-isomeren. (Litt.¹ 17 %, kp. $65-66^{\circ}\text{C}/13\text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5278$). Spektroskopiska data överensstämde med Ref. 1.

4-Metyl-2-hydroxitiofen. 48,4 g (0,20 mol) 2,4-dibromtiofen⁴⁶ löstes i 200 ml eter och kylades till -70°C . 200 ml 1,0 N etyllitium i eter tillsattes med sådan hastighet, att temperaturen ej översteg -70°C . Efter omrörning ytterligare 30 minuter tillsattes 32,2 g (0,22 mol) etylborat, löst i 150 ml eter, så snabbt som möjligt. Reaktionsblandningen omrördes därefter ytterligare 3 timmar, varefter 230 ml 1,0 N etyllitium i eter tillsattes dropvis. Omrörningen fortsatte ytterligare 30 minuter, och 35,4 g (0,28 mol) dimetylsulfat, löst i 100 ml eter, tillsattes därefter långsamt. Reaktionsblandningen fick omröras ytterligare 90 minuter vid -70°C . Köldbadet avlägsnades, och reaktionsblandningens temperatur ökades långsamt till 0°C . Blandningen surgjordes därefter med 2 N saltsyra och omrördes 10 minuter. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter. De förenade eterfaserna extraherades 3 gånger med 100 ml kall 2 N natriumhydroxidlösning. Den alkaliska vattenlösningen surgjordes omedelbart med utsp. saltsyra och is täckt med eter. Eterlösningen separerades och omsattes omedelbart med 96 ml 10 % väteperoxidlösning. Väteperoxidlösningen tillsattes dropvis under kraftig omrörning och kvävgasatmosfär. Efter fullständig tillsats återloppskokades blandningen ytterligare 1 timme. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter. De förenade eterfaserna extraherades med vatten, till dess att den separerade vattenfasen inte längre oxiderade Mohrs salt. Eterfasen torkades över magnesiumsulfat och destil-

lerades under kvävgas. 8,4 g av en produkt med kp. $85-90^{\circ}\text{C}/3$ mm Hg erhöles. Denna produkt innehöll 75 % 4-metyl-2-hydroxitiofen, 12 % 4-brom-2-hydroxitiofen,² 6 % 3-metyl-4-brom-2-hydroxitiofen och 7 % av oidentifierade produkter. Proportionerna bestämdes medelst VPC (kolonn B). Destillationsprodukten kromatograferades på kiselgel 60 med toluen som elueringsmedel. Separationen följdes med VPC (kolonn B).

Ren 4-metyl-2-hydroxitiofen isolerades och destillerades under kvävgas med kp. $69-70^{\circ}\text{C}/0,9$ mm Hg, $n_D^{20} = 1,5555$. 5,1 g (22 %) erhöles.

IR- och NMR-data ges i Tabell VIII. $(M)^{+}$: m/e 114.

Beräknat för $\text{C}_5\text{H}_6\text{OS}$ (114,17): C 52,70, H 5,30, S 28,07.

Funnet: C 52,4, H 5,39, S 28,2.

4-Brom-2-hydroxitiofen omkristalliserades ur petroleumeter vid -15°C . Smp. var $68-69^{\circ}\text{C}$. (Litt.² smp. 68°C).

IR- och NMR-data ges i Tabell XXII. $(M)^{+}$: m/e 178/180.

3-Metyl-4-brom-2-hydroxitiofen isolerades ej i ren form.

IR- och NMR-data ges i Tabell XXII. $(M)^{+}$: m/e 192/194.

3-Metyl-2-hydroxitiofen. Metod E. 41,9 g (0,24 mol) 2-brom-3-metyltiofen löstes i 250 ml eter och kylades till -70°C . 156 ml 1,66 N butyllitium i hexan tillsattes med sådan hastighet, att temperaturen ej översteg -70°C . Efter fullständig tillsats fick blandningen omröras ytterligare 20 minuter, varefter tietyllitiet snabbt omsattes med 34,6 g (0,24 mol) trietylborat, löst i 150 ml eter. Därefter fortsattes enligt Metod C med 48 ml 30 % väteperoxid.

Destillation gav 21,0 g (77 %) 3-metyl-2-hydroxitiofen med kp. $93-94^{\circ}\text{C}/9$ mm Hg, smp. $35,5-36,5^{\circ}\text{C}$. (Litt.⁶ 43 %, kp. $96-98^{\circ}\text{C}/8$ mm Hg, smp. $35-36^{\circ}\text{C}$).

IR- och NMR-data ges i Tabell VIII. $(M)^{+}$: m/e 114.

3-tert. Butyl-2-hydroxitiofen framställdes, enligt Metod E, ur 42,2 g (0,193 mol) 2-brom-3-tert. butylytiofen, 128 ml 1,66 N butyllitium i hexan, 28,2 g (0,192 mol) trietylborat och 39,0 ml 30 % väteperoxidlösning.

Destillation under kvävgas gav 25,0 g (83 %) 3-tert. butyl-2-hydroxitiofen med kp. $74-76^{\circ}\text{C}/1,4$ mm Hg, $n_D^{23} = 1,5215$.

IR- och NMR-data ges i Tabell VIII. $(M)^{+}$: m/e 156.

Beräknat för $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{OS}$ (156,24): C 61,50, H 7,74, S 20,52.

Funnet: C 61,4, H 7,70, S 20,4.

3-tert. Butyl-2-acetoxitiofen framställdes, enligt Ref. 3, med 1,50 g (0,0096 mol) 3-tert. butyl-3-tiolen-2-on. Reaktionen följdes med VPC (kolonn B). Efter 100 timmar var utgångsmaterialet förbrukat.

Destillation gav 1,0 g (52 %) 3-tert. butyl-2-acetoxitiofen med kp. 86-89°C/2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5069$.

NMR-data ges i Tabell X. IR (film): CO = 1785 cm⁻¹. (M)⁺: m/e 198.

Beräknat för C₁₀H₁₄O₂S (198,28): C 60,57, H 7,11, S 16,16.

Funnet: C 60,1, H 7,09, S 16,1.

4-Brom-2-tiofenaldehyd framställdes, enligt Goldfarb och medarbetare,⁴⁷ ur 2-tiofenaldehyd i 61 % utbyte, kp. 113-120°C/10 mm Hg.

En del av produkten omkristalliserades ur etanol och gav en smältpunkt 45,5-46,5°C. (Litt.⁴⁷ 91 %. Litt.¹⁵⁰ kp. 114-115°C/11 mm Hg, smp. 44-45°C).

IR-spektrum var identiskt med litt.⁴⁷

2-(4-Brom-2-tienyl)-1,3-dioxolan framställdes, enligt Gronowitz och medarbetare,⁵⁰ ur 4-brom-2-tiofenaldehyd med 80 % utbyte, kp. 140-148°C/11 mm Hg. (Litt.⁵⁰ 81 %, kp. 144-146°C/10 mm Hg). NMR(CDCl₃)-data överensstämde med litt.⁵⁰

2,4-Ditiofenaldehyd framställdes, analogt med Goldfarb och medarbetare,⁴⁷ ur 147 g (0,63 mol) 2-(4-brom-2-tienyl)-1,3-dioxolan, löst i 400 ml eter, 469 ml 1,47 N etyllitium i hexan, 49,7 g dimetylformamid, löst i 100 ml eter. Reaktionsblandningen hölls ut på saltsyra och is och omrördes 20 timmar vid rumstemperatur. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter, och de förenade eterfaserna extraherades med vatten. Lösningen torkades över kalciumklorid och evaporerades. Råprodukten vägde 48,9 g (55 %). En liten del omkristalliserades ur etanol och gav smp. 77-77,5°C. (litt.⁴⁷ 92 %, smp. 78,8-79,5°C). Råprodukten omsattes vidare i nästa steg.

2,4-Dimetyltiofen framställdes, enligt King och Nord,⁵¹ genom Wolff-Kishner-reduktion av 47,9 g (0,34 mol) 2,4-ditiofenaldehyd, 300 ml etylenglykol, 137 ml hydrazinhydrat (85 %) och 180 g kaliumhydroxid.

Destillation gav 21 g (56 %) 2,4-dimetyltiofen med kp. 143-144°C,

$n_D^{20} = 1,5117$. (Litt.¹⁵¹ kp. 137-138°C).

NMR-spektrum ges i Tabell XVII. $(M)^{+}$: m/e 112.

3,5-Dimetyl-2-hydroxitiofen framställdes, enligt Metod D, ur 21,1 g (0,19 mol) 2,4-dimetyltiofen, löst i 200 ml eter, 345 ml 0,6 N butyllitium i eter, 30,3 g (0,21 mol) trietylborat, löst i 200 ml eter, och 38 ml 30 % väteperoxid.

Destillation under kvävgas gav 12,9 g (53 %) 3,5-dimetyl-2-hydroxitiofen med kp. 86-87°C/5 mm Hg, $n_D^{22} = 1,5245$.

IR- och NMR-data ges i Tabell VIII. $(M)^{+}$: m/e 128.

Beräknat för C_6H_8OS (128,19): C 56,22, H 6,29, S 25,01.

Funnet: C 56,14, H 6,01, S 25,65.

4,5-Dimetyl-2-hydroxitiofen framställdes, enligt Metod D, ur 44,8 g (0,40 mol) 2,3-dimetyltiofen, 475 ml 1,02 N etyllitium i eter, 64,2 g (0,48 mol) trietylborat och 80 ml 30 % väteperoxidlösning.

Destillation under kvävgas gav 33,0 g (65 %) 4,5-dimetyl-2-hydroxitiofen med kp. 68-69°C/0,9 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5375$.

IR- och NMR-data ges i Tabell VIII. $(M)^{+}$: m/e 128.

Beräknat för C_6H_8OS (128,19): C 56,22, H 6,29, S 25,01.

Funnet: C 55,6, H 6,26, S 24,9.

2-Metyl-5-jodtiofen framställdes, enligt Wirth och medarbetares metod för syntes av 2-jodtiofen,¹⁵² genom jodering av 21,6 g (0,20 mol) 2-metyltiofen med jod och jodsyra.

Destillation gav 34,4 g (77 %) 2-metyl-5-jodtiofen med kp. 79-80°C/8 mm Hg, $n_D^{20} = 1,6287$. (Litt.¹⁵³ kp. 81°C/10 mm Hg).

2-Metoxi-5-metyltiofen framställdes, enligt Sicés metod för syntes av 2-metoxitiofen,⁵² av 15,7 g (0,070 mol) 2-metyl-5-jodtiofen, 5,6 g (0,07 mol) kopparoxid och 0,21 mol natriummetoxid. Efter 5 dygn upparbetades syntesen.

Destillation gav 6,7 g (75 %) 2-metoxi-5-metyltiofen med kp. 57-60°C/12 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5234$. (Litt.⁵² kp. 51-52°C/10 mm Hg, $n_D^{18} = 1,5216$). NMR-data ges i Tabell X.

Experimentell del till Kapitel 5.2

3-Acetyltiofen framställdes, enligt Taft och medarbetare,⁵⁹ ur 3-bromtiofen,⁵⁸ butyllitium och dimetylacetamid med 77 % utbyte och kp. 91-95°C/15 mm Hg. (Litt.⁵⁹ kp. 78-79°C/3 mm Hg). Efter omkristallisation i petroleumeter erhöles smältpunkt 57-58°C. (Litt.¹⁵⁴ smp. 58-59°C).

3-Etyltiofen framställdes, enligt King och Nord,⁵¹ genom reduktion av 3-acetyltiofen i etylenglykol med hydrazinhydrat och kaliumhydroxid. Utbytet blev 85 %. Destillation gav 3-etyltiofen med kp. 138-139°C, $n_D^{20} = 1,5135$. (Litt.¹⁵⁵ kp. 136°C).

NMR-data ges i Tabell XV. (M)⁺: m/e 112.

3-Etyltiofen. 16,3 g (0,10 mol) 3-bromtiofen löstes i 1 liter eter och kylades till -70°C. 66 ml 1,66 N butyllitium i hexan tillsattes dropvis. Därefter fick blandningen omröras ytterligare 20 min. 16,9 g (0,11 mol) dietylsulfat löstes i 100 ml eter och tillsattes långsamt till blandningen. Köldbudet avlägsnades, och blandningens temperatur fick stiga långsamt. Vid +15°C blev reaktionen kraftigt exoterm, och reaktionshastigheten kontrollerades med köldbud. Efter det att reaktionen avstannat, fick blandningen återloppsskoka ytterligare en timme. Därefter tillsattes konc. ammoniumhydroxidlösning, och omrörning fortsatte ytterligare 24 timmar.

Faserna separerades, och eterfasen extraherades med utspädd natriumhydroxidlösning, vatten, utspädd saltsyra och vatten till neutral reaktion. Eterfasen torkades över kalciumklorid. Destillation gav 6,8 g (61 %) isomerfri 3-etyltiofen med samma fysikaliska och spektroskopiska data som ovan.

2-(3-Tienyl)-isopren. 151 g (0,93 mol) 3-bromtiofen löstes i 1 liter eter och kylades till -70°C. 690 ml 1,66 N butyllitium i hexan tillsattes med sådan hastighet, att reaktionsblandningen hölls under -70°C. 20 min. efter det att tillsatsen var färdig, omsattes 3-tienyllitiumlösningen med 53,7 g (0,93 mol) aceton (p.a.), löst i 100 ml eter. Reaktionsblandningen omrördes ytterligare 4 timmar och fick sedan anta rumstemperatur. Därefter hölls blandningen ut på 650 ml 2 N saltsyra och is. Faserna

separerades, och vattenfasen extraherades med eter, och de förenade eterfaserna extraherades med vatten och torkades över magnesiumsulfat. VPC (kolonn B) visade en enhetlig produkt av 2-(3-tienyl)-isopropanol. $(M)^{+}$: m/e 142. Evaporering gav 199 g råprodukt, som upphettades till 70°C tillsammans med 10,0 g oxalsyra under reducerat tryck (60-70 mm Hg). Dehydratiseringsprocessen följdes med VPC (kolonn B). Efter 5 timmar var karbinolen omsatt. Reaktionsblandningen kylades och höllades ut på natriumbikarbonatlösning, som var täckt med eter. Blandningen skakades, och eterfasen extraherades ytterligare en gång med vatten och torkades över magnesiumsulfat. Evaporering och destillation i närvaro av en liten mängd hydrokinon gav 62,3 g (54 %) produkt med kp. 56-60°C/12 mm Hg. En fraktion med högre kokpunkt analyserades ej. Destillatet kolonnkromatograferades på kiselgel 60 med n-hexan som elueringsmedel. Separationen följdes medelst VPC (kolonn B). De första fraktionerna gav en ren produkt av 2-(3-tienyl)-isopren med kp. 58,5-59°C/12 mm Hg, $n_D^{24} = 1,5537$.

NMR($CDCl_3$)-spektrum: $\delta_{CH_3} = 2,05$ ppm, $\delta_{H_{cis}} = 4,95$ ppm, $\delta_{H_{trans}} = 5,29$ ppm, $\delta_{H^2, H^4, H^5} \approx 7,1$ ppm, $J_{CH_3-H_{cis}} = 1,5$ Hz, $J_{CH_3-H_{trans}} = 0,7$ Hz och $J_{gem} = 1,5$ Hz. $(M)^{+}$: m/e 124.

Beräknat för C_7H_8S (124,19): C 67,69, H 6,49.

Funnet: C 67,0, H 6,39.

3-Isopropyltiofen framställdes, analogt med Ref. 63, ur 12,4 g (0,10 mol) 2-(3-tienyl)-isopren med 600 mg tris(trifenylfosfin)-klorrhodium(I) (Wilkinson-katalysator).⁶⁴ 3-4 atm. vätgastryck gav efter 5 timmar 10,5 g (83 %) 3-isopropyltiofen med kp. 154-155°C, $n_D^{20} = 1,5045$. (Litt.¹⁵⁶ kp. 156°C, $n_D^{20} = 1,5060$). NMR-data ges i Tabell XV. $(M)^{+}$: m/e 126.

3-tert.Butyltiofen. 59,6 g (0,20 mol) 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen löstes i 500 ml eter och kylades till -70°C. 362 ml 1,48 N butyllitium i hexan tillsattes med sådan hastighet, att temperaturen ej översteg -70°C. Efter ytterligare 2 timmars omrörning höllades blandningen ut på vatten och is. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter. De förenade eterfaserna extraherades med 2 N saltsyra och vatten till

neutral reaktion samt torkades över kalciumklorid. Destillation gav 23,1 g (83 %) 3-tert.butyltiofen med kp. $52-53^{\circ}\text{C}/9\text{ mm Hg}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5010$. (Litt.¹⁵⁶ kp. 169°C , $n_{\text{D}}^{20} = 1,5015$). NMR-data ges i Tabell XV. $(\text{M})^{+}$: m/e 140.

Experimentell del till Kapitel 5.3

Metallering av 3-metyltiofen med butyllitium. Metod F. 55 ml 0,9 N butyllitium i eter tillsattes droppvis under god omrörning till en lösning av 4,9 g (0,05 mol) 3-metyltiofen, löst i 50 ml eter. Efter fullständig tillsats återloppskokades blandningen 15 minuter. Uppvärmningen avbröts, och 6,9 g (0,055 mol) dimetylsulfat, löst i 25 ml eter, tillsattes försiktigt, droppvis. Reaktionsblandningen återloppskokades ytterligare 10 minuter, varefter 25 ml koncentrerad ammoniumhydroxidlösning tillsattes. Blandningen omrördes kraftigt i 1 timme och hölls därefter ut på saltsyra och is. Faserna separerades, och den sura vattenfasen extraherades med vatten. De förenade eterfaserna extraherades med vatten till neutral reaktion. Eterlösningen torkades över kalciumklorid och destillerades under kvävgas.

Även 3-etyl-, 3-isopropyl-, 3-tert.butyl- och 3-metoxitiofen⁶⁵ metallerades på samma sätt. Proportioner och fysikaliska data sammanfattas i Tabell XXXIX.

Tabell XXXIX. Proportioner och fysikaliska data vid metallering av 3-alkyltiofener med butyllitium

R = alkyl	3-Alkyl- tiofen vikt. g (antal mol)	Butyllitium ml/M	Dimetylsulfat vikt. g (antal mol)	Utg. mtrl. %	α -Metyl-3-a) alkyltiofen vikt. g (%)	Kp.	n_D^{21-23}
CH ₃	4,9 (0,050)	55/0,9	6,9 (0,055)	6	4,4 (79)	138-140	1,5130
CH ₂ CH ₃	5,6 (0,050)	55/0,9	6,9 (0,055)	7	4,7 (75)	62-63/12	1,5095
CH(CH ₃) ₂	3,3 (0,026)	33/0,79	3,6 (0,029)	6	2,5 (68)	64/11	1,5027
C(CH ₃) ₃	7,0 (0,050)	63/0,79	6,9 (0,055)	7	5,7 (74)	67-68/9	1,5010
OCH ₃	1,7 (0,015)	28/0,58	2,1 (0,017)	6	1,4 (73)	62-64/10	1,5245
OCH ₃	3,4 (0,030)	21/1,48 ^{b)}	4,2 (0,033)	3	2,9 (75) ^{c)}	62-63/10 ^{d)}	1,5250

a) Isomernas procentuella sammansättning ges i Tabell XI och NMR-spektra i Tabell XVI, XVII

b) I eter-hexan 1:1

c) 2,3-Isomeren renframställdes med preparativ VPC (kolonn H), $n_D^{21} = 1,5261$. Beräknat för C₆H₈OS (128,18): C 56,2, H 6,29. Funnet: C 56,1, H 6,23. (M)⁺: m/e 128 för båda isomererna

d) En högre kokande fraktion innehöll 2,5-dimetyl-3-metoxitiofen. Både retentionstid och spektroskopiska data var i överensstämmelse med motsvarande för en autentisk substans.¹²⁴
(M)⁺: m/e 142

Metallering av 3-metyltiofen med butyllitium-tetrametyletylen-
diamin (TMEDA) komplex. Metod G. 6,4 g (0,055 mol) Tetrametyl-
etylendiamin (TMEDA), torkad och destillerad över kalciumhydrid,
droppades till 49 ml 1,03 N butyllitium i eter. Blandningen
rumstempererades och droppades under god omrörning till 4,9 g
(0,05 mol) 3-metyltiofen, löst i 50 ml eter. Därefter återlopps-
kokades reaktionsblandningen 15 minuter. Värmekällan avlägsna-
des, och 7,0 g (0,056 mol) dimetylsulfat, löst i 25 ml eter,
tillsattes dropvis, så att reaktionsblandningen återloppskokade.
Därefter återloppskokades ytterligare 15 minuter. Efter det att
värmekällan avlägsnats, tillsattes 25 ml konc. ammoniumhydroxid-
lösning, och blandningen omrördes kraftigt under 1 timme. Faserna
separerades, vattenfasen extraherades med eter, och de förenade
eterlösningarna extraherades med 2 N saltsyra och is samt vatten
till neutral reaktion. Eterfasen torkades över kalciumklorid och
destillerades under kvävgas.

Även 3-etyl-, 3-isopropyl-, 3-tert.butyl- och 3-metoxitiofen
metallerades med butyllitium- TMEDA komplex. Proportioner och
fysikaliska data visas i Tabell XL.

Tabell XL. Proportioner och fysikaliska data vid metallering av 3-alkyltiofener med butyllitium-TMEDA komplex

R = alkyl	3-Alkyl- tiofen vikt. g (antal mol)	Butyllitium- TMEDA ml/M g (antal mol)	Dimetylsulfat vikt. g (antal mol)	Utg. mtrl. alkyltiofen vikt. g (%)	Kp. n_D
CH_3	4,9 (0,050)	49/1,3 6,4 (0,055)	7,0 (0,056)	10 4,4 (78)	138-140 1,5117
CH_3	1,8 (0,018)	23/0,87 3,5 (0,020) ^{b)}	2,8 (0,022)	10 1,4 (69)	138-140 1,5135
CH_2CH_3	5,6 (0,050)	49/1,03 6,4 (0,055)	7,0 (0,056)	9 5,0 (79)	166-168 1,5096 ^{c)}
$CH(CH_3)_2$	1,1 (0,0087)	8,5/1,03 1,1 (0,0095)	1,2 (0,0095)	9 0,8 (66)	63/10 1,5027 ^{d)}
$C(CH_3)_3$	7,0 (0,050)	49/1,03 6,4 (0,055)	7,0 (0,056)	7 5,6 (73)	68-69/9 1,5008 ^{e)}
OCH_3	3,4 (0,030)	21/1,48 ^{f)} 3,8 (0,033)	4,2 (0,033)	3 3,0 (78)	62-63/10 1,5248 ^{g)}

a) Isomerernas procentuella sammansättning ges i Tabell XI och NMR-spektra i Tabell XVI, XVII

b) Tetraetyltiendiamin (TEEDA)

c) Litt.¹⁵⁷ för 2,4-isomeren: kp. 110-111°C/160 mm Hg, $n_D^{23} = 1,5090$, (M)⁺⁺: m/e 126

d) Beräknat för $C_8H_{12}S$ (140,25): C 68,51, H 8,53. Funnet: C 68,0, H 8,64. $n_D^{23} = 1,5027$, (M)⁺⁺: m/e 140

e) Litt.¹⁵⁸ för 2,4-isomeren: kp. 75°C/17 mm Hg, $n_D^{20} = 1,4966$, (M)⁺⁺: m/e 154

f) I eter-hexan 1:1

g) 0,1 g (2 %) 2,5-dimetyl-3-metoxitiofen erhöjls i en högre kokande fraktion

Metallering av 3-metyltiofen med diisopropylaminlithium. Diisopropylaminlithium framställdes genom att droppvis sätta 3,8 g (0,038 mol) diisopropylamin, torkad och destillerad över kalciumhydrid, till 32 ml 1,07 N butyllithium i eter. Efter det att utvecklingen av butan avtagit, och blandningen återfått rumstemperatur, tillfördes den droppvis till 3,35 g (0,034 mol) 3-metyltiofen, löst i 50 ml eter. Blandningen återloppskokades 30 minuter. Värmekällan avlägsnades, och 4,8 g (0,038 mol) dimetylsulfat, löst i 25 ml eter, tillsattes droppvis. Blandningen återloppskokades ytterligare 15 minuter. Blandningen kylades, 10 ml konc. ammoniumhydroxidlösning tillsattes, och blandningen omrördes kraftigt 1 timme. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter. De förenade eterfaserna extraherades med 2 N saltsyra och is och därefter med vatten till neutral reaktion. Eterfasen torkades över kalciumklorid. Råprodukten analyserades på VPC (kolonn B) och visade sig innehålla 31 % 3-metyltiofen och 65 % 2,3- och 2,4-dimetyltiofen. Produkten destillerades under kvävgas. Även 3-metoxitiofen omsattes med diisopropylaminlithium. Proportioner och fysikaliska data visas i Tabell XLI.

Metallering av 3-metyltiofen med tert.butyllithium i pentan. Försöket utfördes, analogt med Metod F, med 12 ml 1,30 N tert.-butyllithium i pentan (ALFA INORGANICS), 2,0 g (0,02 mol) 3-metyltiofen och 2,8 g (0,022 mol) dimetylsulfat. Destillation gav 0,5 g (25 %) 3-metyltiofen och 1,3 g (58 %) 2,3- och 2,4-dimetyltiofen med kp. 138-140°C. Isomerfördelning och NMR-spektra visas i Tabellerna XI, XVI och XVII.

Tabell XLI. Proportioner och fysikaliska data vid metallering av 3-metyl- och 3-metoxitiofen med diisopropylaminlithium

R = alkyl	3-Alkyl- tiofen	vikt. g (antal mol)	Butyllithium ml/M -diiso propylamin g (antal mol)	Dimetylsulfat vikt. g (antal mol)	Utg. mtrl. alkyltiofen	α -Metyl-3-a) alkyltiofen	Kp.	n_D^{20-21}
CH ₃	3,35 (0,034)		32/1,07 3,8 (0,038)	4,8 (0,038)	21	2,1 (55)	138-140	1,5120
OCH ₃	1,5 (0,013)		8,9/1,48 1,5 (0,015)	2,0 (0,016)	27 ^{b)}	0,8 (54) ^{b)}	62-63/10	1,5261
OCH ₃	6,8 (0,060)		45/1,48 ^{c)} 6,6 (0,066)	9,0 (0,071)	19	4,6 (60)	62-63/10	1,5259

a) Isomerernas procentuella sammansättning visas i Tabell XI och NMR-spektra i Tabell XVI, XVII

b) Förlängd reaktionstid till 2,5 timmar påverkade ej produktfördelningen nämnvärt
(se även Tabell XI)

c) I eter-hexan (1:1) och 2,5 timmars reaktionstid (återlopskokning).

Metallering av 3-metyltiofen med tert.butyllitium-TMEDA komplex i pentan. Försöket utfördes, analogt med Metod G, med 6,4 g (0,055 mol) tetrametyletyldiamin, 39 ml 1,30 N tert.butyllitium i pentan, 4,9 g (0,05 mol) 3-metyltiofen och 6,9 g (0,055 mol) dimetylsulfat.

Destillation gav 0,3 g (5 %) 3-metyltiofen och 4,1 g (73 %) 2,3- och 2,4-dimetyltiofen med kp. 138-140°C. Isomerfördelning och NMR-spektra visas i Tabellerna XI, XVI och XVII.

0,3 g (5 %) 2,3,5-trimetyltiofen erhöles i en högre kokande fraktion med kp. 160-163°C, $n_D^{20} = 1,5115$. (Litt.¹⁵⁹ kp. 163-165°C, $n_D^{20} = 1,5131$).

NMR(CDCl₃)-spektrum: $\delta_{2CH_3} = 2,23$ ppm, $\delta_{3CH_3} = 2,02$ ppm, $\delta_{5CH_3} = 2,34$ ppm och $\delta_H4 = 6,66$ ppm.

Experimentell del till Kapitel 5.4

Dibromering av 3-metyltiofen. Metod H. 2,5-Dibrom-3-metyltiofen framställdes, enligt Meth-Cohn och Gronowitz,¹⁶⁰ med 81 % utbyte och kp. 97-98°C/9 mm Hg, $n_D^{20} = 1,6132$. (Litt.¹⁶⁰ 88 %, 130-132°C/45 mm Hg). Kvävgas bubblades genom reaktionsblandningen under försökets utförande.

NMR-spektrum ges i Tabell XVIII. (M)⁺: m/e 254/256/258.

Dibromering av 3-etyltiofen. 2,5-Dibrom-3-etyltiofen. Försöket utfördes, enligt Metod H, med 33,6 g (0,30 mol) 3-etyltiofen, löst i 175 ml isättika, och 96 g (0,60 mol) brom, löst i 75 ml isättika. Efter det att köldbädet tagits bort, fortsatte omrörningen ytterligare 15 timmar.

Destillation gav 65,7 g (81 %) 2,5-dibrom-3-etyltiofen med kp. 73-74°C/1,2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5979$.

NMR-spektrum ges i Tabell XVIII. (M)⁺: m/e 268/270/272.

Beräknat för C₆H₆Br₂S (270,02): C 26,69, H 2,24, S 11,87.

Funnet: C 26,5, H 2,25, S 11,7.

Dibromering av 3-isopropylytiofen. 2,5-Dibrom-3-isopropylytiofen. Försöket utfördes, enligt Metod H, med 6,30 g (0,050 mol) 3-isopropylytiofen, löst i 50 ml isättika, och 16,0 g (0,10 mol) brom, löst i 15 ml isättika.

Destillation gav 10,2 g (72 %) 2,5-dibrom-3-isopropyltiofen med kp. $92^{\circ}\text{C}/2,7 \text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5836$.

NMR-spektrum ges i Tabell XVIII. $(M)^{+}$: m/e 282/284/286.

Beräknat för $\text{C}_7\text{H}_8\text{Br}_2\text{S}$ (284,04): C 29,60, H 2,84, S 11,29.

Funnet: C 29,5, H 2,79, S 11,3.

Dibromering av 2- och 3-tert.butyltiofen. 2,5-Dibrom-3-tert.butyltiofen framställdes, enligt Metod H, ur en blandning av 42,0 g (0,30 mol) 2- och 3-tert.butyltiofen (43:57 NMR), löst i 225 ml isättika, efter omsättning med 72 g (0,45 mol) brom, löst i 75 ml isättika.

Destillation gav 3 fraktioner: 30,0 g monobromerad 2- och 3-tert.butyltiofen med kp. $85\text{--}91^{\circ}\text{C}/10 \text{ mm Hg}$, 4,4 g mono- och dibromerade tert.butyltiofen och 36,0 g (80 % m.a.p. brom) 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen och 4,5-dibrom-2-tert.butyltiofen (98:2 VPC kolonn B) med kp. $124\text{--}125^{\circ}\text{C}/10 \text{ mm Hg}$, $n_D^{22} = 1,5795$.

NMR-spektrum ges i Tabell XVIII. $(M)^{+}$: m/e 296/298/300.

Beräknat för $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{S}$ (298,07): C 32,24, H 3,38, S 10,76.

Funnet: C 32,3, H 3,32, S 10,8.

NMR-data för 5-brom-2-tert.butyltiofen var i överensstämmelse med litt.⁸⁵

Halogen-metallutbyte av 2,5-dibrom-3-metyltiofen med butyllitium.

Metod K. 53,9 g (0,21 mol) 2,5-dibrom-3-metyltiofen löstes i 300 ml eter och kylades till -70°C . 266 ml 0,79 N butyllitium i eter tillsattes med sådan hastighet, att temperaturen ej översteg -70°C . Efter fullständig tillsats fick reaktionsblandningen omröras ytterligare 15 minuter. Köldbudet avlägsnades, och temperaturen ökades till -30°C , varefter blandningen höllades ut på 120 ml 2 N saltsyra och is. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades två gånger med eter, och de förenade eterfaserna extraherades med vatten till neutral reaktion. Eterfasen torkades över magnesiumsulfat och destillerades.

Även 2,5-dibrom-3-etyltiofen, 2,5-dibrom-3-isopropyltiofen och 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen omsattes med butyllitium i eter.

Proportioner och fysikaliska data framgår av Tabell XLII.

Tabell XLIII. Proportioner och fysikaliska data vid halogen-metallutbyte av 2,5-dibrom-3-alkyltiofener med butyllitium

R =	2,5-Dibrom-3-alkyltiofen	Butyllitium	Utg. mtrl.	α -Brom-3-alkyltiofen	Kp.	n_D^{22-24}
alkyl	vikt. g (antal mol)	ml/M	%	vikt. g (%)	$^{\circ}\text{C/mm Hg}$	
CH_3	53,9 (0,21)	266/0,79	4	32,8 (88)	57-58/10	1,5700
CH_2CH_3	27,0 (0,10)	127/0,79	4	15,4 (81) ^{b)}	39-40/1,2	1,5610
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,0 (0,007)	8,9/0,79	15	1,0 (70) ^{c)}	98-103/18	1,5467
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	14,9 (0,05)	64/0,79	5	8,8 (80)	94-96/10	1,5428

a) Isomerernas procentuella sammansättning visas i Tabell XII. NMR-data ges i Tabell XIX, XX

b) Isomererna separerades medelst preparativ VPC (kolonn H) och analytisk VPC (kolonn B)

2,3-isomeren: $n_D^{21} = 1,5595$

2,4-isomeren: $n_D^{21} = 1,5630$. Beräknat för $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrS}$ (191,11): C 37,71, H 3,69.

Funnet: C 37,6, H 3,62. (M)⁺: m/e 190/192

c) Isomererna separerades medelst preparativ VPC (kolonn H) och analytisk VPC (kolonn B)

2,3-isomeren: $n_D^{21} = 1,5456$

2,4-isomeren: $n_D^{21} = 1,5483$. Beräknat för $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrS}$ (205,13): C 40,99, H 4,39.

Funnet: C 41,0, H 4,34. (M)⁺: m/e 204/206

Halogen-metallutbyte av 2,5-dibrom-3-metyltiofen med butyllitium-TMEDA komplex. 6,4 g (0,055 mol) Tetrametyletylendiamin (TMEDA), torkad och destillerad över kalciumhydrid, blandades droppvis med 47 ml 1,07 N butyllitium i eter. Efter det att blandningen antagit rumstemperatur, tillsattes den droppvis och under god omrörning till 12,8 g (0,055 mol) 2,5-dibrom-3-metyltiofen, som var löst i 100 ml eter och kyld till -70°C . Därefter fortsattes enligt Metod K med 35 ml 2 N saltsyra. 2,5-Dibrom-3-etyltiofen, 2,5-dibrom-3-isopropyltiofen och 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen behandlades på samma sätt. Proportioner och fysikaliska data framgår av Tabell XLIII.

Reaktion mellan 2,5-dibrom-3-metyltiofen och magnesium. 12,8 g (0,050 mol) 2,5-dibrom-3-metyltiofen löstes i 100 ml torr eter och adderades långsamt, under kvävgas, till 1,46 g (0,06 mol) magnesium, som aktiverats i en mortel.

Först tillsattes 20 ml av eterlösningen. Reaktionen startades genom att tillföra några kristaller jod och svag värme.

Reaktionen underhålls genom droppvis tillsats av bromtiofenlösning, så att svag återloppskokning upprätthölls. Efter fullständig tillsats återloppskokades reaktionsblandningen ytterligare 15 minuter och dekanterades därefter på 40 ml 2 N saltsyra och is. Blandningen upparbetades på vanligt sätt (se Metod K).

Även 2,5-dibrom-3-etyltiofen, 2,5-dibrom-3-isopropyltiofen och 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen grignarderades på samma sätt (se Tabell XLIV).

Reaktion mellan 2,5-dibrom-3-metyltiofen och etylmagnesiumbromid. 3,60 g (0,033 mol) etylbromid löstes i 20 ml eter. Av denna lösning hälldes 5 ml över 0,67 g (0,028 mol) magnesium, som aktiverats i en mortel. Reaktionen startades genom tillsats av några kristaller jod och svag värme. Resten av etylbromidlösningen tillsattes droppvis, så att svag återloppskokning upprätthölls. Reaktionsblandningen återloppskokades därefter ytterligare 15 minuter. 6,40 g (0,025 mol) 2,5-dibrom-3-metyltiofen, löst i 50 ml eter, tillsattes långsamt. Reaktionsblandningen återloppskokades 2 timmar och hälldes därefter ut på 40 ml 2 N saltsyra och is. Reaktionsblandningen upparbetades på vanligt sätt (se Metod K). Även 2,5-dibrom-3-etyltiofen, 2,5-dibrom-3-isopropyltiofen och 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen omsattes på samma sätt med etylmagnesiumbromid (se Tabell XLV).

Tabell XLIII. Proportioner och fysikaliska data vid halogen-metallutbyte av
2,5-dibrom-3-alkyltiofener med butyllitium-TMEDA komplex

R = alkyl	2,5-Dibrom-3-alkyltiofen vikt. g (antal mol)	Butyllitium- ml/M -TMEDA vikt. g (antal mol)	α -Brom-3-a) alkyltiofen vikt. g (%)	Kp. O _C /mm Hg (n _D 22-23)	Dibrom-3-a) alkyltiofen vikt. g (%)	Kp. O _C /mm Hg (n _D 22-23)
CH ₃	12,8 (0,055)	47/1,07 6,4 (0,055)	6,0 (68)	57-60/9 (1,5708)	1,8 (14) ^{b)}	102-105/9 (1,6152)
CH ₂ CH ₃	6,75 (0,025)	24/1,07 3,2 (0,028)	3,1 (65)	40-42/1,2 (1,5590)	0,8 (12) ^{b)}	74-77/1,2 (1,5972)
CH(CH ₃) ₂	3,42 (0,012)	12/1,07 1,5 (0,013)	1,5 (61)	54-56/1,4 (1,5465)	0,4 (12)	92-94/2,6 (1,5830)
C(CH ₃) ₃	7,45 (0,025)	23/1,07 3,2 (0,028)	3,7 (68)	91/12 (1,5448)	0,8 (11)	125-126/10 (1,5798)

a) Isomerernas procentuella sammansättning ges i Tabell XIII. NMR-data ges i Tabell XIX, XX, XXI

b) Isomererna separerades på VPC (kolonn B) och
för 2,4-dibrom-3-metyltiofen: (M)⁺: m/e 254/256/258
för 2,4-dibrom-3-etyltiofen: (M)⁺: m/e 268/270/272

Tabell XLIV. Proportioner och fysikaliska data vid grignardering av
2,5-dibrom-3-alkyltiofen med magnesium

R =	2,5-Dibrom-3-alkyltiofen	Magnesium	Utg. mtrl.	α -Brom-3-alkyltiofen	Kp.	n_D^{22-23}	3-Alkyltiofen vikt. g (%)
.	vikt. g (antal mol)	vikt. g (antal mol)	%	vikt. g (%)	$^{\circ}\text{C/mm Hg}$		
CH_3	12,8 (0,050)	1,46 (0,060)	37	4,4 (50)	56-57/10	1,5705	0,1 (2)
CH_2CH_3	13,5 (0,050)	1,46 (0,060)	36	4,7 (49)	74-75/10	1,5599	0,2 (4)
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,0 (0,007)	0,20 (0,0084)	5	1,0 (70)	55-56/1,4	1,5465	0,1 (9)
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	30,0 (0,100)	2,9 (0,12)	5	17,1 (78) ^{b)}	86-89/10	1,5458	1,7 (12)

a) Isomerernas procentuella sammansättning och NMR-spektra ges i Tabellerna XII, XIX, XX

b) Beräknat för 2-brom-3-tert.butyltiofen, $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrS}$ (219,16): C 43,84, H 5,02.

Funnet: C 43,6, H 4,89. $n_D^{23} = 1,5458$, (M) : m/e 218/220

Tabell XLV. Proportioner och fysikaliska data vid halogen-metallutbyte av
2,5-dibrom-3-alkyltiofen med etylmagnesiumbromid

R = alkyl	2,5-Dibrom-3- alkyltiofen vikt. g (antal mol)	Etylbromid vikt. g (antal mol)	Magnesium vikt. g (antal mol)	Utg. mtrl. %	α -Brom-3-a) alkyltiofen vikt. g (%)	Kp. °C/mm Hg	n_D 22-24
CH_3	6,40 (0,025)	3,60 (0,033)	0,67 (0,028)	6	3,4 (77)	56-57/10	1,5706
CH_2CH_3	6,75 (0,025)	3,60 (0,033)	0,67 (0,028)	9	3,5 (75)	35-40/1,2	1,5610
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	7,10 (0,025)	3,60 (0,033)	0,67 (0,028)	10	3,8 (74)	56-57/1,4	1,5467
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	7,45 (0,025)	3,60 (0,033)	0,67 (0,028)	5	4,4 (80)	95-96/10	1,5419.

a) Isomerernas procentuella sammansättning och NMR-spektra ges i Tabellerna XII, XIX, XX

Experimentell del till Kapitel 5.5

Monobromering av 3-metyltiofen. 2-Brom-3-metyltiofen. Metod L. 4,9 g (0,050 mol) 3-metyltiofen löstes i 60 ml isättika och kylades med ett isbad till så låg temperatur som möjligt, utan att isättikan frystes ut. Kvävgas bubblades genom blandningen under hela försöket. 8,0 g (0,050 mol) brom löstes i 10 ml isättika och droppades långsamt till blandningen. Efter 2 timmar var tillsatsen färdig. Köldbudet togs bort, och omrörningen fortsatte ytterligare en halv timme. Reaktionsblandningen hällades ut på vatten och is täckt med eter. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter. De samlade eterfaserna extraherades med natriumvätekarbonatlösning, till dess att koldioxid ej längre bildades. Därefter extraherades med vatten till neutral reaktion och torkades över magnesiumsulfat. Råprodukten analyserades medelst VPC (kolonn B), och visade innehålla 3-metyltiofen (18 %), 2-brom-3-metyltiofen (70 %) 2,5-dibrom-3-metyltiofen (12 %).

Destillation gav 5,8 g (65 %) 2-brom-3-metyltiofen med kp. $63-65^{\circ}\text{C}/10\text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5720$. (Litt.¹⁶¹ kp. $34-37^{\circ}\text{C}/2\text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5714$). NMR-data ges i Tabell XIX.

2,4-Isomeren kunde inte upptäckas i NMR-spektrum. $(M)^{+}$: m/e 176/178.

Monobromering av 3-etyltiofen. 2-Brom-3-etyltiofen. Försöket utfördes, enligt Metod L, med 5,6 g (0,050 mol) 3-etyltiofen och 8,0 g (0,050 mol) brom. VPC (kolonn B) på råprodukten visade 3-etyltiofen (9 %), 2-brom-3-etyltiofen (80 %) och 2,5-dibrom-3-etyltiofen (11 %).

Destillation gav 6,8 g (71 %) 2-brom-3-etyltiofen med kp. $78-82^{\circ}\text{C}/10\text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5600$. NMR-data ges i Tabell XIX.

2,4-Isomeren kunde inte upptäckas med VPC eller NMR.

$(M)^{+}$: m/e 190/192.

Beräknat för $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrS}$ (191,11): C 37,71, H 3,69.

Funnet: C 37,7, H 3,62.

Monobromering av 3-isopropyltiofen. Försöket utfördes, enligt Metod L, med 6,3 g (0,050 mol) 3-isopropyltiofen och 8,0 g (0,050 mol) brom. VPC (kolonn B) på råprodukten gav 2-isopropyl-

tiofen (15 %), brom-3-isopropyltiofen (74 %) och 2,5-dibrom-3-isopropyltiofen (11 %).

Destillation gav 6,8 g (66 %) 2- och 5-brom-3-isopropyltiofen (95:5 VPC, kolonn B och NMR) med kp. $86-88^{\circ}\text{C}/10\text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5461$.

2-Brom-3-isopropyltiofen renframställdes med preparativ VPC (kolonn H), $n_D^{20} = 1,5461$.

NMR-spektrum ges i Tabell XIX, XX. $(M)^{+}$: m/e 204/206 (2,3-isomeren).

Beräknat för $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrS}$ (205,13): C 40,99, H 4,39.

Funnet: C 41,0, H 4,25.

Monobromering av 3-tert.butyltiofen. Försöket utfördes, enligt Metod L, med 7,0 g (0,050 mol) 3-tert.butyltiofen och 8,0 g (0,050 mol) brom. VPC (kolonn B) på råprodukten visade 3-tert-butyltiofen (13 %), brom-3-tert.butyltiofen (72 %) och 2,5-dibrom-3-tert.butyltiofen (15 %).

Destillation gav 7,4 g (67 %) 2- och 5-brom-3-tert.butyltiofen i proportionerna 19:81 (NMR) med kp. $96-105^{\circ}\text{C}/9\text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5423$. NMR-spektrum ges i Tabell XIX, XX.

2,3-Dimetyltiofen, Metod M, framställdes, analogt med Ref. 97, ur 5,3 g (0,030 mol) 2-brom-3-metyltiofen, 22 ml 1,48 N butyllitium i hexan och 4,4 g (0,35 mol) dimetylsulfat.

Destillation gav 2,5 g (74 %) 2,3-dimetyltiofen med kp. $141-143^{\circ}\text{C}$, $n_D^{21} = 1,5180$. (Litt.¹⁶² kp. $140,2-141,2^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,5188$). NMR-data ges i Tabell XVI. $(M)^{+}$: m/e 112.

2-Metyl-3-etyltiofen framställdes, enligt Metod M, ur 5,1 g (0,027 mol) 2-brom-3-etyltiofen, 20 ml 1,48 N butyllitium i hexan och 3,8 g (0,030 mol) dimetylsulfat.

Destillation gav 2,5 g (73 %) 2-metyl-3-etyltiofen med kp. $161-163^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,5137$. (Litt.¹⁶³ kp. $156-157^{\circ}\text{C}$).

NMR-data ges i Tabell XVI. $(M)^{+}$: m/e 126.

2-Metyl-3-isopropyltiofen. Försöket utfördes, enligt Metod M, med 5,2 g (0,025 mol) monobromerad 3-isopropyltiofen (se ovan), 26 ml 1,03 N butyllitium i eter och 3,5 g (0,028 mol) dimetylsulfat.

Destillation gav 2,5 g (71 %) 2- och 5-metyl-3-isopropyltiofen (95:5 NMR) med kp. $65-66^{\circ}\text{C}/10\text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5044$.

NMR-data ges i Tabell XVI, XVII. $(M)^{+}$: m/e 140.

Beräknat för $C_8H_{12}S$ (140,25): C 68,51, H 8,62.
Funnet: C 68,4, H 8,48.

2-Metyl-3-tert.butyltiofen framställdes, enligt Metod M, ur 7,7 g (0,035 mol) monobromerad 3-tert.butyltiofen (se ovan), 25 ml 1,48 N butyllitium i hexan och 4,7 g (0,037 mol) dimetylsulfat.

Destillation gav 4,0 g (74 %) av 2- och 5-metyl-3-tert.butyltiofen (19:81 VPC, kolonn B) med kp. $70-73^{\circ}C/10$ mm Hg, $n_D^{20} = 1,5028$.

2-Metyl-3-tert.butyltiofen renframställdes genom preparativ gaskromatografi (kolonn H), $n_D^{20} = 1,5112$.

NMR-data ges i Tabell XVI. $(M)^{+}$: m/e 154.

Beräknat för $C_9H_{14}S$ (154,27): C 70,06, H 9,15.
Funnet: C 69,9, H 9,14.

Isopropyltosylat framställdes, enligt Sekera och Marvels metod för syntes av n-butyltosylat,¹⁶⁴ av 103 g (0,50 mol) paratoluen-sulfonylklorid, 30 g (0,50 mol) isopropylalkohol och 79 g (1,0 mol) pyridin.

Utbytet var 98,4 g (92 %). Omkristallisation ur etanol gav smp. $20^{\circ}C$. (Litt.¹⁶⁵ smp. $21^{\circ}C$).

NMR($CDCl_3$)-data: $\delta_{(CH_3)_2} = 1,2$ ppm (d), $\delta_{CH} = 4,7$ ppm (m), $\delta_{CH_3} = 2,4$ ppm (s), $\delta_{H^3} = 7,8$ ppm (d) och $\delta_{H^2} = 7,4$ ppm (d), $J_{23} = 8,4$ Hz och $J_{CH-(CH_3)_2} = 6,2$ Hz.

Alkylering av tiofen med isopropyltosylat. Metod N. 8,4 g (0,1 mol) tiofen löstes i 200 ml eter och omsattes med 73 ml 1,37 N butyllitium i hexan med sådan hastighet, att svag reflux upprätthölls. Blandningen fick återloppskoka i 20 minuter. Därefter sänktes temperaturen till $-70^{\circ}C$. I ett annat reaktionskärl omsattes 3,0 g (0,13 mol) magnesium, löst i 200 ml eter, med 6,2 ml (0,11 mol) brom. Denna magnesiumbromidlösning sattes till tienyllitiumlösningen, och blandningen fick anta rumstemperatur. Därefter tillsattes 47,1 g (0,22 mol) isopropyltosylat, löst i 300 ml eter, och blandningen fick återloppskoka i 3 timmar. Oljebadet avlägsnades, och 40 ml konc. ammoniumhydroxidlösning tillsattes, och blandningen fick omröras ytterligare 30 minuter. En tjock gröt föll ut. Denna avlägsnades, genom att blandningen surgjordes, och faserna separerades.

Eterfasen tvättades med vatten, utspädd natriumhydroxidlösning och återigen vatten. Eterlösningen fick passera genom en kromatografikolonn, fylld med kiselgel 60, och eluerades med eter, varefter den torkades över kalciumklorid.

Destillation gav 5,7 g (45 %) 2- och 3-isopropyltiofen (61:39 VPC, kolonn K) med kp. 150-152°C, $n_D^{20} = 1,5010$. (Litt.⁸⁶ 18 %, (55:45), kp. 151-156°C, $n_D^{20} = 1,5054$).

NMR-data överensstämde med litt.⁸⁶ och Tabell XV.

(M)⁺: m/e 126 för båda isomererna.

Alkylering av tiofen med etyltosylat utfördes, analogt med Metod N, med 14,0 g (0,167 mol) tiofen, löst i 300 ml eter, 122 ml 1,37 N butyllitium i hexan, 9,5 ml (0,183 mol) brom, 5,0 g (0,217 mol) magnesium i 200 ml eter och 67,0 g (0,335 mol) etyltosylat (Fluka) i 300 ml eter.

Destillation gav 8,1 g (43 %) 2- och 3-etyltiofen (74:26 VPC, kolonn K) med kp. 130-135°C, $n_D^{20} = 1,4985$. (Litt.¹⁵⁵ kp. 134°C och 136°C. (M)⁺: m/e 112 för båda isomererna.

Alkylering av tiofen med isobuten utfördes enligt litt.⁵⁵, vilket gav 59 % utbyte av 2- och 3-tert.butyltiofen (56:44 VPC, kolonn K) med kp. 164-170°C. (Litt.⁵⁵ 58-65 %, kp. 162-170°C).

Bromering av 2- och 3-isopropyltiofen utfördes, enligt Metod H, med en blandning (se ovan) av 4,5 g (0,036 mol) 2- och 3-isopropyltiofen (61:39), löst i 50 ml isättika, och 8,0 g (0,050 mol) brom, löst i 8 ml isättika. Efter köldbaddets borttagande fortsattes omrörningen ytterligare 3 timmar. VPC (kolonn B) på råprodukten visade närvaro av 2-isopropyl-5-bromtiofen (54 %), 3-isopropyl-2-bromtiofen (6 %) och 3-isopropyl-2,5-dibromtiofen (40 %).

Destillation gav 3,3 g (73 % m.a.p. brom) av 2-isopropyl-5-bromtiofen och 3-isopropyl-2-bromtiofen med kp. 94-96°C/16 mm Hg, 0,5 g av en mellanfraktion och 2,7 g (68 % m.a.p. brom) av 2,5-dibrom-3-isopropyltiofen med kp. 126-128°C/13 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5830$.

IR- och NMR-spektra för 2-brom-3-isopropyltiofen och 2,5-dibrom-3-isopropyltiofen var identiska med motsvarande substanser ovan.

NMR(CDCl₃)-spektrum för 2-isopropyl-5-bromtiofen: $\delta_{(CH_3)_2} = 1,25$ ppm, $\delta_{CH} = 3,00$ ppm, $\delta_{H^3} = 6,50$ ppm, $\delta_{H^4} = 6,80$ ppm,

$J_{\text{CH}_3-\text{CH}} = 6,7 \text{ Hz}$, $J_{\text{CH}-\text{H}^3} = 1,0 \text{ Hz}$ och $J_{34} = 3,6 \text{ Hz}$.

Bromering av 2- och 3-etyltiofen utfördes, enligt Metod H, med en blandning (se ovan) av 6,4 g (0,057 mol) 2- och 3-etyltiofen (74:26), löst i 65 ml isättika, och 11,5 g (0,072 mol) brom, löst i 11 ml isättika. Efter köldbaddets borttagande fortsattes omrörning ytterligare 3 timmar.

VPC (kolonn B) på råprodukten visade 72 % monobromerad etyltiofen och 28 % 2,5-dibrom-3-etyltiofen.

Destillation gav 3,5 g (44 %) monobromerad etyltiofen, med kp. $85-87^\circ\text{C}/13 \text{ mm Hg}$ och 1,2 g av en mellanfraktion. Vidare erhöles 2,9 g (71 % m.a.p. brom) av 2,5-dibrom-3-etyltiofen med kp. $115-17^\circ\text{C}/12 \text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5983$, som hade retentionstid och spektroskopiska data i likhet med motsvarande substans ovan.

Bromering av 2,5- och 2,4-ditert.butyltiofen genomfördes, enligt Metod H, med en blandning av 32,2 g (0,20 mol) 2,5- och 2,4-ditert.butyltiofen⁵⁵ (78:22), löst i 300 ml isättika, och 13,8 g (0,086 mol) brom, löst i 15 ml isättika. Efter köldbaddets borttagande fortsatte omrörningen ytterligare 2 timmar. Fraktionen med kp. $131-138^\circ\text{C}/10 \text{ mm Hg}$ tillvaratogs och innehöll 12,1 g (51 % m.a.p. brom) 2,5-ditert.butyl-3-bromtiofen och 2,4-ditert.butyl-5-bromtiofen (84:16 VPC, kolonn B). Den förra isomeren hade längre retentionstid.

NMR(CDCl_3)-spektrum för 2,4-ditert.butyl-5-bromtiofen var identiskt med litt.⁸⁷

NMR-spektrum för 2,5-ditert.butyl-3-bromtiofen ges nedan.

Halogen-metallutbyte av 2,5-ditert.butyl-3-bromtiofen och 2,4-ditert.butyl-5-bromtiofen. 2,5-Ditert.butyl-3-bromtiofen.

En blandning av 9,7 g (0,035 mol) 2,5-ditert.butyl-3-bromtiofen och 2,4-ditert.butyl-5-bromtiofen (84:16), se ovan, löstes i 100 ml eter och kylades till -70°C . 4,0 ml 1,5 N butyllitium i hexan tillsattes med sådan hastighet, att temperaturen ej översteg -70°C . Därefter fick blandningen omröras ytterligare 15 minuter, varefter 0,5 ml abs. etanol tillfördes. Blandningen fick anta rumstemperatur och hällades ut på 5 ml 2 N saltsyra och is. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter, och de förenade eterfaserna extraherades med vatten. Efter torkning över magnesiumsulfat destillerades blandningen. Först erhöles en blandning av 2,4- och 2,5-ditert.-

butyltiofen. Därefter erhöjls 4,7 g (58 %) 2,5-ditert.butyl-3-bromtiofen med kp. 138-139°C/12 mm Hg, $n_D^{22} = 1,5288$. (Litt.⁸⁸ kp. 134-138°C/13 mm Hg).

NMR(CDCl₃)-spektrum: $\delta_{2-tBu} = 1,45$ ppm, $\delta_{5-tBu} = 1,31$ ppm och $\delta_{H^4} = 6,60$ ppm.

Experimentell del till Kapitel 6

Bromering av 5-metyltiolen-2-on med pyridinbromidperbromid.

Metod O. 5,7 g (0,05 mol) 5-metyltiolen-2-on löstes i 150 ml isättika, och kvävgas bubblades igenom lösningen. 17,5 g (0,05 mol) pyridinbromidperbromid tillsattes i små portioner under omrörning. Reaktionen följdes med VPC (kolonn B). En produkt, med tyngsta fragmentet m/e 112 (5,5-brommetyl-3-tiolen-2-on, 44), växte i andel, medan utgångsmaterialet förbrukades.

Vidare ökade två produkter, med tyngsta fragmentet m/e 190/192 (5,5-brommetyl-3-brom-3-tiolen-2-on, 45) och molekylfragmentet m/e 192/194 (5-metyl-3-brom-3-tiolen-2-on, 46), i andel. Det relativa förhållandet mellan produkterna efter fullständig tillsats av bromeringsreagenset var 91:4:5. Reaktionsblandningen hällades ut på vatten och is täckt med eter. Faserna separerades, och vattenfasen extraherades med eter. De samlade eterfaserna neutraliserades med natriumbikarbonatlösning och vatten. Eterlösningen torkades över magnesiumsulfat och undersöktes med VPC (kolonn B).

Produkten med m/e 112 (44) hade minskat kraftigt. Eterlösningen evaporerades och råprodukten kromatograferades på kiselgel 60 med kloroform-petroleumeter 65-75 (1:1) som elueringsmedel.

Härvid isolerades 0,2 g (2 %) av 5,5-brommetyl-3-tiolen-2-on (44), med (M-HBr)⁺: m/e 112. NMR-data ges i Tabell XXII.

Vidare erhöjls 0,3 g (3 %) av 5-metyl-3-brom-3-tiolen-2-on (46), med (M)⁺: m/e 192/194. IR- och NMR-data ges i Tabell XXII.

Retentionstid och spektroskopiska data var i överensstämmelse med en autentisk substans (se nedan).

Dessutom isolerades 0,3 g (2 %) av 5,5-brommetyl-3-brom-3-tiolen-2-on (45), med (M-HBr)⁺: m/e 190/192 som tyngsta fragment. IR- och NMR-data ges i Tabell XXII.

Även en produkt (48), med (M)⁺: m/e 194/196, som tydde på

HBr-addition, förekom.

Produkterna kunde inte förvaras i inert atmosfär och kyla.
De dekomponerade redan efter en dag.

Bromering av 3-tiolen-2-on med pyridinbromidperbromid utfördes, enligt Metod O, med 2,0 g (0,02 mol) 3-tiolen-2-on (3), löst i 75 ml isättika, och 7,0 g (0,02 mol) pyridinbromidperbromid. VPC undersökning (kolonn B) på reaktionsblandningen före och efter upparbetning visade samma produktfördelning.

Substanser, som förekom i råprodukten, var utgångsmaterialet (10 %), kopplingsprodukten (51, 50 %), med $(M)^{+}$: m/e 198, HBr-additionsprodukten (52, 30 %), med $(M)^{+}$: m/e 180/182 och 3-brom-3-tiolen-2-on (53, 10 %), med $(M)^{+}$: m/e 178/180.

Råprodukten kromatograferades på kiselgel 60 med kloroform-petroleumeter 65-75 (1:1) som elueringsmedel. Elueringen följdes med VPC (kolonn B). Härvid isolerades 0,4 g (10 %) av en kopplingsprodukt (51), med $(M)^{+}$: m/e 198 och m/e 99 (jfr nästa försök). Flera spektroskopiska data kunde ej upptagas. Vidare erhöles 0,2 g (5 %) av en HBr-additionsprodukt (52). Strukturförslag ges på s 61.

Slutligen erhöles 0,1 g (3 %) av 3-brom-3-tiolen-2-on (53) med retentionstid och spektroskopiska data, som överensstämde med en autentisk förening (se nedan).

Bromering av 3-metyl-3-tiolen-2-on med pyridinbromidperbromid utfördes, enligt Metod O, med 1,14 g (0,01 mol) 3-metyl-3-tiolen-2-on, löst i 40 ml isättika, och 3,5 g (0,01 mol) pyridinbromidperbromid.

Den enda produkt, som kunde upptäckas och isoleras, var 0,2 g (9 %) av en kopplingsprodukt (54), med $(M)^{+}$: m/e 226 och m/e 113.

IR(film): CO = 1690 cm^{-1} . NMR(CDCl₃)-spektrum: $\delta_{\text{CH}_3} = 1,97\text{ ppm}$, $\delta_{\text{H}^4} = 7,30\text{ ppm}$, $\delta_{\text{H}^5} = 6,28\text{ ppm}$, $J_{4-\text{CH}_3} = 1,4\text{ Hz}$, $J_{5-\text{CH}_3} = 1,4\text{ Hz}$ och $J_{45} = 1,4\text{ Hz}$.

Strukturförslag ges på s 63.

2,3-Dibrom-5-metyltiofen framställdes, enligt Lantz och Hörnfeldt,⁹⁸ med 20,4 g (0,115 mol) 2-metyl-4-bromtiofen,⁹⁷ löst i 100 ml isättika, och 6,2 ml (0,12 mol) brom, löst i 20 ml isättika.

VPC (kolonn B) på råprodukten visade en enda produkt.

Destillation gav 23,0 g (78 %) 2,3-dibrom-5-metyltiofen med kp. 108-115°C/11 mm Hg, $n_D^{20} = 1,6129$. (Litt.⁹⁸ 67 %, kp. 107-115°C/11 mm Hg, $n_D^{20} = 1,6130$).

NMR(CDCl₃)-spektrum var identiskt med litt.⁹⁸

5-Metyl-3-brom-2-tert.butoxitiofen syntetiserades, enligt Pedersen och Lawesson,²³ ur 33,8 g (0,132 mol) 2,3-dibrom-5-metyltiofen, löst i 150 ml eter, 106 ml 1,47 N butyllitium i hexan. 41,3 g (0,170 mol) magnesium, 6,8 ml (0,132 mol) brom och 21,3 ml (0,110 mol) tert.butylperbensoat i 100 ml eter. Destillation gav 18,0 g (65 %) 5-metyl-3-brom-2-tert.butoxitiofen med kp. 70°C/0,8 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5300$. NMR-spektrum ges i Tabell X.

Beräknat för C₉H₁₃BrOS (250,0): C 43,56, H 5,24, S 12,84.

Funnet: C 43,4, H 5,20, S 12,8.

5-Metyl-3-brom-2-hydroxitiofen. 3,5 g (0,014 mol) 5-metyl-3-brom-2-tert.butoxitiofen och några kristaller paratoluensulfonsyra värmdes i ett destillationskärl till 135°C, under det att kvävgas bubblades igenom blandningen. Isobuten utvecklades, och efter ca 30 sekunder var reaktionen slut, och blandningen mörkfärgades.

Oljebadet avlägsnades snabbt, och trycket sänktes med oljepump, så att den bildade produkten kunde destilleras över.

Av produkten destillerades 1,5 g med kp. 95°C/5 mm Hg.

VPC (kolonn B) och NMR visade, att 5-metyl-3-brom-2-hydroxitiofen och tre andra komponenter bildades.

Destillatet kromatograferades på kiselgel 60 med kloroform-petroleumeter (1:1) som elueringsmedel. Kromatograferingen följdes med VPC. Man erhöll 0,5 g (18 %) råprodukt, som visade sig innehålla till största delen 5-metyl-3-brom-2-hydroxitiofen. IR- och NMR-data visas i Tabell XXII. (M)⁺: m/e 192/194.

Produkten sönderföll vid förvaring i frysfack.

De andra komponenterna, som bildades, var bl.a. 5,5-metylbrom-3-tiolen-2-on, 5,5-metylbrom-3-brom-3-tiolen-2-on och tiolen-2-on (NMR och VPC).

3-Brom-2-hydroxitiofen framställdes, analogt med Metod E, ur 24,2 g (0,10 mol) 2,3-dibromtiofen,¹⁶⁶ 61,1 ml 1,80 N butyllitium i hexan, 16,1 g (0,11 mol) trietylborat, löst i 250 ml

eter, och 16 ml 30 % väteperoxid.

VPC (kolonn B) på råprodukten visade en enhetlig produkt.

Råprodukten omkristalliserades ur petroleumeter vid -15°C .

Utbytet av 3-brom-2-hydroxitiofen blev 2,3 g (13 %) med smp.

$81-82^{\circ}\text{C}$. (Litt.² 21 %, smp. $81-82^{\circ}\text{C}$).

IR- och NMR-data ges i Tabell XXII. $(M)^{+}$: m/e 178/180.

Experimentell del till Kapitel 8

5-Metyl-2-tiofentiol. Metod P. 18,5 g (0,190 mol) 2-metyl-tiofen löstes i 200 ml torr eter. 135 ml 1,40 N butyllitium i hexan tilldroppades med sådan hastighet, att blandningen återloppskokade. Efter fullständig tillsats återloppskokades blandningen i ytterligare 20 minuter och kylades därefter till -70°C . Sublimerad svavel, 6,1 g (0,190 mol), tillsattes genom ett tillslutet plaströr. Blandningen omrördes en halv timme, varefter temperaturen långsamt höjdes till -10°C . Blandningen hälldes ut på en halv liter vatten och is. Faserna separerades, och eterfasen extraherades två gånger med 100 ml vatten. De förenade vattenfaserna täcktes med eter och kylades med is, varefter de surgjordes försiktigt med uträknad mängd 2 N saltsyra. Faserna separerades omedelbart, och vattenfasen extraherades två gånger med 100 ml eter. De förenade eterfaserna extraherades med vatten till neutral reaktion. Eterfasen torkades över magnesiumsulfat. Eterfasen analyserades med VPC (kolonn B) och visade en enhetlig produkt.

Destillation under kvävgas gav 11,9 g (48 %) 5-metyl-2-tiofentiol med kp. $72-73^{\circ}\text{C}/13$ mm Hg, $n_D^{20} = 1,5850$. (Litt.¹ $64^{\circ}\text{C}/10$ mm Hg, $n_D^{20} = 1,5904$). IR(film): SH = 2525 cm^{-1}
NMR-data ges i Tabell XXVI. $(M)^{+}$: m/e 130.

5-Metyl-2-furantiol framställdes, enligt Metod P, med 24,6 g (0,300 mol) 2-metylfuran (Aldrich), löst i 250 ml eter, och 2,4 ml 1,40 N butyllitium i hexan. Fureyllitiet fick återloppskoka i 2,5 timmar och kylades därefter till -70°C , varefter 9,6 g (0,30 mol) svavel tillsattes. Temperaturen höjdes till -30°C , därefter hälldes blandningen ut på 750 ml vatten och is. VPC (kolonn B) på råprodukten visade en enhetlig produkt. Destillation under kvävgas gav 13,7 g (40 %) 5-metyl-2-furantiol

med kp. $43-44^{\circ}\text{C}/12\text{ mm Hg}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5165$.

IR(film): $\text{SH} = 2525\text{ cm}^{-1}$. NMR-data ges i Tabell XXVI.

(M) $^{+}$: m/e 114.

Beräknat för $\text{C}_5\text{H}_6\text{OS}$ (114,17): C 52,60, H 5,30.

Funnet: C 52,6, H 5,40.

5-Metyl-2-selenofentiol framställdes, enligt Metod P, med 11,8 g (0,090 mol) 2-metylselenofen, löst i 150 ml eter, 65 ml 1,40 N butyllitium i hexan och 2,9 g (0,090 mol) svavel. Temperaturen höjdes till -30°C , och blandningen hällades ut på en halv liter vatten och is.

VPC (kolonn B) visade en enhetlig produkt.

Destillation under kvävgas gav 5,6 g (35 %) 5-metyl-2-selenofentiol med kp. $93-94^{\circ}\text{C}/12\text{ mm Hg}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,6320$.

IR(film): $\text{SH} = 2525\text{ cm}^{-1}$. NMR-data ges i Tabell XXVI.

(M) $^{+}$: m/e 178 (Se^{80}).

Beräknat för $\text{C}_5\text{H}_6\text{SSe}$ (177,13): C 33,90, H 3,41, S 18,10.

Funnet: C 34,2, H 3,47, S 19,1.

Alkylering av 5-metyl-2-tiofentiol med metyljodid utfördes, enligt Metod B, med 3,25 g (0,025 mol) 5-metyl-2-tiofentiol, 7,1 g (0,050 mol) metyljodid i 25 ml kloroform och 8,5 g (0,025 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 2,0 g (0,05 mol) natriumhydroxid i 25 ml vatten.

Reaktionsblandningen surgjordes försiktigt med 2 N saltsyra.

VPC (kolonn B) visade en enhetlig produkt.

Destillation under kvävgas gav 2,6 g (72 %) 5-metyl-2-tio-metyltiofen med kp. $83-84^{\circ}\text{C}/12\text{ mm Hg}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5785$. (Litt.¹⁵⁰ kp. $76-77^{\circ}\text{C}/10\text{ mm Hg}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5785$).

NMR-data ges i Tabell XXVI. (M) $^{+}$: m/e 144.

Alkylering av 5-metyl-2-furantiol med metyljodid utfördes, enligt Metod B, med 4,55 g (0,04 mol) 5-metyl-2-furantiol, 11,4 g (0,08 mol) metyljodid i 40 ml kloroform och 13,5 g (0,04 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 3,2 g (0,08 mol) natriumhydroxid i 40 ml vatten.

VPC (kolonn B) visade en enhetlig produkt.

Destillation under kvävgas gav 3,5 g (68 %) 5-metyl-2-tiometyl-furan med kp. $56-57^{\circ}\text{C}/12\text{ mm Hg}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5190$.

NMR-data ges i Tabell XXVI. (M) $^{+}$: m/e 128.

Beräknat för $\text{C}_6\text{H}_8\text{OS}$ (128,19): C 56,22, H 6,29.

Funnet: C 56,3, H 6,27.

Alkylering av 5-metyl-2-selenofentiol med metyljodid utfördes, analogt med Metod B, med 2,00 g (0,011 mol) 5-metyl-2-selenofentiol, 3,25 g (0,022 mol) metyljodid i 15 ml kloroform och 3,82 g (0,011 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 0,90 g (0,023 mol) natriumhydroxid i 15 ml vatten.

VPC (kolonn B) visade en enhetlig produkt.

Destillation under kvävgas gav 1,3 g (60 %) 5-metyl-2-tiometyl-selenofen med kp. 100-102°C/12 mm Hg, $n_D^{20} = 1,6140$.

NMR-data ges i Tabell XXVI. (M)⁺: m/e 192 (Se⁸⁰).

Beräknat för C₆H₈SSe (191,14): C 37,70, H 4,21, S 16,77.

Funnet: C 37,6, H 4,18, S 17,1.

Experimentell del till Kapitel 9.2

2-Hydroxiselenofen framställdes, enligt Metod D, ur 6,55 g (0,050 mol) selenofen,^{122,123} löst i 150 ml eter, 33 ml 1,66 N butyllitium i hexan, 7,3 g (0,050 mol) trietylborat, löst i 100 ml eter, och 10,1 ml 30 % väteperoxid.

Destillation gav 0,8 g (13 %) 2-hydroxiselenofen med kp. 96°C/9 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5955$. (Litt.¹²⁵ kp. 121°C/20 mm Hg). IR- och NMR-data ges i Tabell XXX. (M)⁺: m/e 148 (Se⁸⁰).

2-Metylselenofen framställdes, enligt Lantz och Hörnfeldt,¹²⁴ ur 52,4 g (0,40 mol) selenofen, löst i 300 ml eter, 300 ml 1,48 N butyllitium i hexan och 55,4 g (0,44 mol) dimetylsulfat, löst i 100 ml eter. VPC (kolonn B) på råprodukten visade selenofen (5 %), 2-metylselenofen (90 %) och 2,5-dimetylselenofen (5 %).

Destillation gav 42,2 g (73 %) 2-metylselenofen med kp. 133-136°C, $n_D^{20} = 1,4941$. (Litt.¹²⁴ 77 %, kp. 134-136°C, $n_D^{20} = 1,4943$).

2-tert.Butoxi-5-metylselenofen framställdes, analogt med Pedersen och Lawesson,²³ ur 34,2 g (0,236 mol) 2-metylselenofen, 162 ml 1,48 N butyllitium i hexan, 7,5 g (0,31 mol) magnesium, 13 ml (0,24 mol) brom och 39 ml (0,19 mol) tert. butylperbensoat. Destillation gav 33,1 g (80 %) 2-tert.butoxi-5-metylselenofen med kp. 61-62°C/1,5 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5195$. (Litt.¹²⁵ kp. 58°C/1,3 mm Hg). NMR-data ges i Tabell XXXII.

5-Metyl-2-hydroxiselenofen framställdes, analogt med Lawesson och medarbetare,³² ur 16,0 g (0,073 mol) 5-metyl-2-tert.but-oxitiofen och 0,1 g paratoluensulfonsyra, medan en kraftig ström kvävgas passerade genom reaktionsblandningen. Destillationskärlet värmdes med oljebad till 155°C, där isobutenutveckling började. Efter 4 minuter hade gasutvecklingen avtagit, och oljebadet avlägsnades.

Destillation under kvävgas gav 11,0 g av en fraktion med kp. 85-89°C/5,0 mm Hg, som enligt VPC (kolonn B) innehöll 82 % av 5-metyl-2-hydroxiselenofen och 18 % av 5-metyl-3-tert.butyl-2-hydroxiselenofen.

Omdestillation gav 7,2 g (61 %) 5-metyl-4-selenolen- och 5-metyl-3-selenolen-2-on (8:92) med kp. 92-93°C/10 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5780$. (Litt.¹¹⁸ kp. 52°C/1 mm Hg).

IR- och NMR-data ges i Tabell XXX, XXXI. (M)⁺: m/e 162 (Se⁸⁰) för 5-metyl-3-selenolen-2-on.

Vidare erhöles en andra fraktion, som innehöll 2,9 g av lika delar 5-metyl-3-selenolen-2-on och 5-metyl-3-tert.butyl-3-selenolen-2-on med kp. 95-103°C/10 mm Hg.

5-Metyl-3-tert.butyl-3-selenolen renframställdes genom preparativ VPC (kolonn H) av den andra fraktionen ovan, $n_D^{20} = 1,5358$.

IR- och NMR-data ges i Tabell XXX. (M)⁺: m/e 218 (Se⁸⁰).

Beräknat för C₉H₁₄OSe (217,17): C 49,77, H 6,50, Se 36,36.

Funnet: C 49,76, H 6,68, Se 35,40.

5-Metyl-2-tert.butoxitiofen framställdes ur 2-metyltiofen, enligt Pedersen och Lawesson,²³ med 69 % utbyte och kp.

83-87°C/12 mm Hg, $n_D^{20} = 1,4972$. (Litt.³² kp. 77-78°C/7 mm Hg, $n_D^{20} = 1,4970$).

5-Metyl-2-hydroxitiofen och 5-metyl-3-tert.butyl-2-hydroxitiofen framställdes, enligt Lawesson och medarbetare,³² ur 35,2 g (0,207 mol) 5-metyl-2-tert.butoxitiofen och 0,1 g paratoluen-sulfonsyra.

Destillation under kvävgas gav 23,0 g av en fraktion med kp. 70-110°C/13 mm Hg.

VPC (kolonn B) på denna fraktion visade 5-metyl-4-tiolen-2-on (10 %), 5-metyl-3-tiolen-2-on (66 %) och 5-metyl-3-tert.butyl-3-tiolen-2-on (24 %).

Fraktionen destillerades om under kvävgas och gav en fraktion med kp. 71-92°C/13 mm Hg, bestående av 16,1 g (68 %) 5-metyl-4-tiolen-2-on och 5-metyl-3-tiolen-2-on (litt. data, se ovan), och en fraktion med kp. 98-110°C/13 mm Hg bestående av 5,2 g 5-metyl-3-tiolen-2-on och 5-metyl-3-tert.butyl-3-tiolen-2-on.

5-Metyl-3-tert.butyl-3-tiolen-2-on renframställdes med preparativ VPC (kolonn H), $n_D^{21} = 1,5085$.

IR- och NMR-data ges i Tabell VIII. (M)⁺: m/e 170.

Beräknat för C₉H₁₄OS (170,26): C 63,49, H 8,29, S 18,83.

Funnet: C 63,0, H 8,11, S 17,9.

5-Metyl-3-tert.butyl-2-acetoxitiofen framställdes, enligt Ref. 3, med 1,5 g (0,0088 mol) 5-metyl-3-tert.butyl-3-tiolen-2-on. Reaktionen följdes med VPC (kolonn B). Efter 70 timmar destillerades produkten. 0,8 g (43 %) 5-metyl-3-tert.butyl-2-acetoxitiofen med kp. 95-97°C/2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5045$ erhöjls. NMR-data ges i Tabell X. IR(film): CO = 1785 cm⁻¹.

(M)⁺: m/e 212.

Beräknat för C₁₁H₁₆O₂S (212,31): C 62,23, H 7,59, S 15,10.

Funnet: C 61,7, H 7,52, S 14,9.

Alkylering av 3-tiolen-2-on med isobuten. 2,0 g (0,02 mol) 3-tiolen-2-on och 0,05 g p-toluensulfonsyra blandades i ett destillationskärl. Blandningen upphettades till 150-155°C, och isobuten bubblades igenom. Reaktionen följdes med VPC (kolonn B). Efter 90 minuter var allt utgångsmaterialet borta. De alkylerade produkterna destillerades över, och 0,61 g (20 %) erhöjls med kp. 65-80°C/0,8 mm Hg. Blandningen bestod, enligt VPC (kolonn B) och NMR, av 3-tert.butyl-3-tiolen-2-on (85 %), 5-tert.butyl-3-tiolen-2-on (5 %) och 3,5-ditert.butyl-3-tiolen-2-on (10 %).

Blandningen kolonnkromatograferades på kiselgel 60 med kloroform-n-hexan (1:1) som elueringsmedel. Kromatograferingen följdes med VPC.

3-tert.Butyl-3-tiolen-2-on och 5-tert.butyl-3-tiolen-2-on hade samma retentionstid och spektroskopiska data som autentiska substanser, vilka beskrevs i Kapitel 4 (3-tert.butyl-) och i Ref. 3 (5-tert.butyl-). 5-tert.Butyl-3-tiolen-2-on gav (M)⁺: m/e 156.

3,5-ditert. Butyl-3-tiolen-2-on. IR- och NMR-data ges i Tabell VIII. $(M-CH_3)^+$: m/e 197 och $(M-CH_2=C(CH_3)_2)^{++}$: m/e 156 var de tyngsta fragmenten. $(M)^{++}$ saknades.

2-Acetoxiselenofen framställdes, enligt Ref. 3, ur 11,4 g (0,078 mol) 3-selenolen-2-on. Reaktionen följdes med VPC (kolonn K). Efter 45 timmar hade utgångsmaterialet förbrukats. Destillation gav 8,3 g (57 %) 2-acetoxiselenofen med kp. 62-64°C/0,8 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5575$.

NMR-data ges i Tabell XXXII. IR(film): CO = 1780 cm^{-1} . Beräknat för $C_6H_6O_2Se$ (189,07): C 38,11, H 3,19, Se 41,76. Funnet: C 38,19, H 3,24, Se 41,70.

5-Metyl-2-acetoxiselenofen framställdes, enligt Ref. 3, ur 1,62 g (0,010 mol) 5-metylselenolen-2-on. Reaktionen följdes med VPC (kolonn K). Efter 8 timmar var utgångsmaterialet förbrukat.

Destillation gav 1,3 g (63 %) 5-metyl-2-acetoxiselenofen med kp. 56-57°C/0,6 mm Hg. Omkristallisation ur etanol gav vita kristaller med smp. 34,0-34,5°C.

NMR-data ges i Tabell XXXII. IR(film): CO = 1780 cm^{-1} . $(M)^{++}$: m/e 204 (Se^{80}).

Beräknat för $C_7H_8O_2Se$ (203,10): C 41,40, H 3,97, Se 39,87. Funnet: C 41,43, H 3,93, Se 38,81.

5-Metyl-4-selenolen-2-on. Den nästan isomerfria 4-selenolen-2-on-formen erhöjls genom att lösa 5,88 g (0,037 mol) av den tautomera blandningen i kall eter och extrahera eterlösningen tre gånger med en kall blandning av 12,5 g (0,037 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 3,0 g (0,075 mol) natriumhydroxid och 25 ml vatten. Omedelbart efter varje separation surgjordes den alkaliska vattenfasen genom att hällas ut på 100 ml 2 N saltsyra och is täckt med eter.

Faserna separerades, vattenfasen extraherades med eter, och de samlade eterfaserna extraherades med vatten, till dess att neutral reaktion på den avskilda vattenfasen erhöjls. Eterfasen torkades över magnesiumsulfat och destillerades.

1,84 g (31,3 %) av 5-metyl-4-selenolen-2-on erhöjls med 95 % isomerrenhet (NMR) och kp. 75-76°C/9 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5706$. (Litt.¹¹⁸ kp. 109°C/3,5 mm Hg).

IR- och NMR-data ges i Tabell XXXI.

Experimentell del till Kapitel 9.3

Alkylering av 5-metylselenolen-2-on med metyljodid utfördes, enligt Metod B, med 3,6 g (0,022 mol) 5-metylselenolen-2-on, 6,4 g (0,045 mol) metyljodid i 25 ml kloroform och 7,5 g (0,022 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 1,80 g (0,044 mol) natriumhydroxid i 25 ml vatten.

Destillation gav 1,4 g (37 %) med kp. 75-102°C/10 mm Hg.

Råprodukt och destillat hade, enligt VPC (kolonn B), samma relativa sammansättning som visas i Tabell XXVIII.

Efter renframställning medelst preparativ VPC (kolonn G och H) strukturbestämde produkterna med hjälp av IR-, NMR- och masspektroskopi. IR- och NMR-data ges i Tabell XXX-XXXII.

3,5-Dimetyl-3-selenolen-2-on, $n_D^{20} = 1,5630$, $(M)^{++}$: m/e 176 (Se^{80}).

5-Metyl-2-metoxiselenofen, $n_D^{20} = 1,5543$, $(M)^{++}$: m/e 176 (Se^{80}).

Beräknat för C_6H_8OSe (175,09): C 41,15, H 4,60, Se 45,09.

Funnet: C 41,06, H 4,54, Se 44,81.

3,3,5-Trimetyl-4-selenolen-2-on, $n_D^{20} = 1,5285$, $(M)^{++}$: m/e 190 (Se^{80}).

3,5-Dimetyl-2-metoxiselenofen, $n_D^{20} = 1,5517$, $(M)^{++}$: m/e 190 (Se^{80}).

Beräknat för $C_7H_{10}OSe$ (189,12): C 44,45, H 5,33, Se 41,75.

Funnet: C 44,16, H 5,40, Se 41,63.

Alkylering av 5-metylselenolen-2-on med dimetylsulfat utfördes, analogt med Metod C, med 3,6 g (0,022 mol) 5-metylselenolen-2-on, 2,8 g (0,022 mol) dimetylsulfat i 25 ml kloroform och 7,5 g (0,022 mol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 1,80 g (0,044 mol) natriumhydroxid i 25 ml vatten.

Destillation gav 1,7 g (44 %) alkylerade produkter med kp.

70-85°C/10 mm Hg. Råprodukt och destillat hade, enligt VPC

(kolonn B), samma relativa sammansättning av komponenter, som visas i Tabell XXVIII. Produkterna isolerades medelst preparativ VPC (kolonn G och H).

3,5-Dimetyl-3-selenolen-2-on, 3,3,5-trimetyl-4-selenolen-2-on, 5-metyl-2-metoxiselenofen och 3,5-dimetyl-2-metoxiselenofen hade samma retentionstid och spektroskopiska data som ovan.

Experimentell del till Kapitel 9.4

Bestämning av hastighetskonstanter och aktiveringsparametrar för tautomera isomeriseringen (97) $\rightleftharpoons$ (98) hos 5-metyl-2-hydroxiselenofen- och 5-metyl-2-hydroxitiofensystemet. Två stycken 5 ml provlösningar av vardera systemet blandades så, att den ena innehöll 0,62 M 5-metyl-4-selenolen-2-on (97)_{Se} och 0,60 M pyridin med bensen som lösningsmedel. Den andra innehöll 0,62 M 5-metyl-4-tiolen-2-on (97)_S och 0,60 M pyridin med bensen som lösningsmedel. Fyra prover av varje lösning å 1 ml togs ut och placerades i NMR-rör. Dessa prover termostaterades parvis vid fyra olika temperaturer: 20°C, 30°C, 40°C och 50°C. Integrering av metylgrupperna hos de båda isomererna (97 och 98) skedde med olika tidsintervall för de båda systemen. Vid termodynamisk jämvikt kunde jämviktskonstanten K mätas. Följande tabell för den tautomera omlagringen gjordes upp:

t = tid	A	B	AK	AK-B	A = [97] _t
(tim.)	%	%			B = [98] _t

Bestämning av basberoendet för tautomera isomeriseringen (97) $\rightleftharpoons$ (98) i 5-metyl-2-hydroxiselenofen- och 5-metyl-2-hydroxitiofensystemen. Två serier mättes vid konstant temperatur, 40°C. Den ena innehöll 0,62 M 5-metyl-4-selenolen-2-on (97)_{Se} och den andra 0,62 M 5-metyl-4-tiolen-2-on (97)_S. Tre stycken prover å 1 ml ur vardera serien innehöll dessutom pyridin som bas med koncentrationen: 0,60 M, 0,48 M och 0,24 M. Bensen var lösningsmedel i alla sex proverna. Samtliga sex prover följdes på samma sätt som försöket ovan, varvid hastighetskonstanter kunde beräknas.

Felberäkning. Varje integralvärde var medelvärdet av minst fem integraler. Spridningen i integralerna var för denna apparat (se ovan) maximalt 5 %. Summan av integralerna var konstant genom hela försöket. Eftersom hastigheterna var relativt långsamma, borde den temperaturändring, som åstadkoms vid själva mätningen, vara försumbar. Tidavläsningen borde inte utgöra någon noterbar felkälla. Temperaturändringar hos de termostaterade baden kunde inte noteras. Substanserna invägdes med fyra decimalers noggrannhet, och volymerna uppmättes med pipetter och mätkolvar. Standardavvikelser och integralfel medberäknades i de maximala felen i Tabellerna XXXIII-XXXVII.

REFERENSER

1. Gronowitz, S. och Hoffman, R.A., Arkiv Kemi 15, 499 (1960).
2. Hörnfeldt, A.-B. och Gronowitz, S., Arkiv Kemi 21, 239 (1964).
3. Hörnfeldt, A.-B., Arkiv Kemi 22, 211 (1964).
4. Steinkopf, W. och Thormann, F., Ann. 540, 1 (1939).
5. Hurd, C.D. och Kreuz, K.L., J. Am. Chem. Soc. 72, 5543 (1950).
6. Hörnfeldt, A.-B. och Gronowitz, S., Acta Chem. Scand. 16, 789 (1962).
7. Hörnfeldt, A.-B., Acta Chem. Scand. 21, 1952 (1967).
8. Hörnfeldt, A.-B., Arkiv Kemi 28, 363 (1968).
9. Jakobsen, H.J., Larsen, E.H. och Lawesson, S.-O., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 82, 791 (1963).
10. Hörnfeldt, A.-B., Arkiv Kemi 29, 229 (1969).
11. Hörnfeldt, A.-B., Arkiv Kemi 29, 247 (1969).
12. Shevelev, S.A., Russ. Chem. Rev. 39, 844 (1970).
13. Kosak, A.I., Palchak, R.J.F., Steele, W.A. och Selwicz, C.M., J. Am. Chem. Soc. 76, 4450 (1954).
14. Löwenbein, A. och Simonis, H., Ber. 57, 2040 (1924).
15. Cederlund, B., Jespersen, Å. och Hörnfeldt, A.B., Acta Chem. Scand. 25, 3656 (1971).
16. Kornblum, N., Berrigan, P.J. och Le Noble, W.J., J. Am. Chem. Soc. 85, 1141 (1963).
17. Pearson, R.G. och Songstad, J., J. Am. Chem. Soc. 89, 1827 (1967).
18. Janssen, M.J. och Sandström, J., Tetrahedron 20, 2339 (1964).
19. Taylor, E.C., Hawks, G.H. och McKillop, A., J. Am. Chem. Soc. 90, 2421 (1968).
20. Brändström, A., Acta Chem. Scand. 7, 223 (1953).
21. Luehrs, D.C., Iwamoto, R.T. och Kleinberg, J., Inorg. Chem. 4, 1739 (1965).
22. Kornblum, N. och Lurie, A.P., J. Am. Chem. Soc. 81, 2705 (1959).
23. Pedersen, E.B. och Lawesson, S.-O., Tetrahedron 27, 3861 (1971).
24. Pedersen, E.B. och Lawesson, S.-O., Tetrahedron 28, 2479 (1972).
25. Brändström, A., Kemisk Tidskrift 5-6, 32 (1970).

26. Ljunggren, U., Doktorsavhandling, Göteborg, 1972.
27. Le Noble, W.J. och Morris, H.F., J. Org. Chem. 34, 1969 (1969).
28. Le Noble, W.J. och Puerta, J.E., Tetrahedron Lett. 1087 (1966).
29. Brieger, G. och Pelletier, W.M., Tetrahedron Lett. 3555 (1965).
30. Kurz, A.L., Beletskaya, I.P., Macias, A. och Rentov, O.A., Tetrahedron Lett. 3679 (1968).
31. Hurd, C.D. och Anderson, H.J., J. Am. Chem. Soc. 75, 5124 (1953).
32. Jakobsen, H.J., Larsen, E.H. och Lawesson, S.-O., Tetrahedron 19, 1867 (1963).
33. Lawesson, S.-O. och Frisell, C., Arkiv Kemi 17, 393 (1961).
34. Frisell, C. och Lawesson, S.-O., Org. Synth. 43, 55 (1963).
35. Kues, W. och Paal, C., Ber. 19, 555 (1886).
36. Mentzer, C. och Billet, D., Bull. Soc. Chim. Fr. 292 (1945).
37. Ainley, A.D. och Challenger, F., J. Chem. Soc. 2171 (1930).
38. Hawthorne, M.F., J. Org. Chem. 22, 1001 (1957).
39. Brindley, P.B., Gerrard, W. och Lappert, M.F., J. Chem. Soc. 2956 (1955).
40. Lawesson, S.-O., Arkiv Kemi 11, 387 (1957).
41. Lappert, M.F., Chem. Rev. 56, 994 (1956).
42. Roos, C., Doktorsavhandling, Lund, 1974.
43. Nantvedt, J., Acta Chem. Scand. 22, 1611 (1968).
44. Kuivila, H.G., Reuwer, J.F. och Mangravite, J.A., Can. J. Chem. 41, 3081 (1963).
45. Hawkins, R.T., J. Heterocycl. Chem. 11, 291 (1974).
46. Lawesson, S.-O., Arkiv Kemi 11, 317 (1957).
47. Goldfarb, Ya.L., Volkenshtein, Y.B. och Lopatin, B.V., J. Gen. Chem. USSR 34, 961 (1964).
48. King, W.J. och Nord, F.F., J. Org. Chem. 13, 635 (1948).
49. Pearson, D.E. och Pope, H.W., J. Org. Chem. 21, 381 (1956).
50. Gronowitz, S., Biezais, A. och Mathiasson, B., Arkiv Kemi 21, 265 (1964).
51. King, W.J. och Nord, F.F., J. Org. Chem. 14, 638 (1949).
52. Sicé, J., J. Am. Chem. Soc. 75, 3697 (1953).
53. Grove, J.F. och Willis, H.A., J. Chem. Soc. 877 (1951).
54. Jones, R.N., Angell, C.L., Ito, T. och Smith, R.J.D.,

- Can. J. Chem. 37, 2007 (1959).
55. Hartough, H.D., "Thiophene and its derivatives", Interscience, New York, sid. 497, 1952.
56. Wynberg, H. och Wiersum, U.E., J. Org. Chem. 30, 1058 (1965).
57. Nishimura, S., Motoyama, R. och Imoto, E., Bull. Univ. Osaka Prefect Ser. A 6, 127 (1958).
58. Gronowitz, S. och Raznikiewicz, T., Org. Synth. 44, 9 (1964).
59. Taft, D.D., University Microfilms No 64-7548 (1963).
60. Moses, P. och Gronowitz, S., Arkiv Kemi 18, 119 (1962).
61. Gronowitz, S. och Holm, B., Acta Chem. Scand. 23, 2207 (1969).
62. Frejd, T., Doktorsavhandling, Lund, 1975.
63. Hörnfeldt, A.-B., Gronowitz, J.S. och Gronowitz, S., Acta Chem. Scand. 22, 2725 (1968).
64. Osborn, J.A., Jardine, F.H., Young, J.F. och Wilkinson, G., J. Chem. Soc. A, 1711 (1966).
65. Gronowitz, S., Arkiv Kemi 12, 239 (1958).
66. Dickinson, R.P. och Iddon, B., Tetrahedron Lett. 975 (1970).
67. Gronowitz, S., Arkiv Kemi 7, 361 (1955).
68. Shirley, D.A. och Barton, K.R., Tetrahedron 22, 515 (1966).
69. Gronowitz, S., Arkiv Kemi 13, 295 (1959).
70. Gronowitz, S. och Halvarson, K., Arkiv Kemi 8, 343 (1956).
71. Peterson, D.J., Organometal. Chem. Rev. (A) 7, 295 (1971).
72. Gilman, H. och Spatz, S.M., J. Org. Chem. 17, 860 (1952).
73. Roberts, J.D. och Curtin, D.Y., J. Am. Chem. Soc. 68, 1658 (1946).
74. Meth-Cohn, O., Clarke, A.J. och McNamara, S., Tetrahedron Lett. 2373 (1974).
75. Jones, R.G. och Gilman, H., Org. Reactions 6, 339 (1951).
76. Gjøs, N., Doktorsavhandling, Lund, 1971.
77. Gronowitz, S., "Organic Compounds of Sulphur, Selenium and Tellurium", Vol. 2, The Chemical Society, London, 1973, sid. 352-525.
78. Reinecke, M.G. och Adickes, H.W., J. Am. Chem. Soc. 90, 511 (1968).
79. Bunnett, J.F., Accounts Chem. Res. 5, 139 (1972).
80. Holm, B., Doktorsavhandling, Lund, 1974.
81. Gronowitz, S., Arkiv Kemi 12, 115 (1958).
82. Marino, G., "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, New York 13, 235 (1971).

83. Keinecke, M.G. Adickes, H.W. och Pyun, C., *J. Org. Chem.* 36, 2690 (1971).
84. Gronowitz, S., Gjøs, N., Kellogg, R.M. och Wynberg, H., *J. Org. Chem.* 32, 463 (1967).
85. Kellogg, R.M., Schaap, A.P., Harper, E.T. och Wynberg, H., *J. Org. Chem.* 33, 2902 (1968).
86. Hörnfeldt, A.-B. och Gronowitz, S., *Acta Chem. Scand.* 17, 1163 (1963).
87. Gronowitz, S. och Bergen, C.L., *Acta Chem. Scand.* 19, 1180 (1965).
88. Gronowitz, S., Rehnö, J., Titlestad, K., Vadzis, M., Sjöberg, B., Bamberg, P., Ekström, B. och Forsgren, U., *Acta Pharm. Suecica* 9, 381 (1972).
89. Castellano, S. och Waugh, J.S., *J. Chem. Phys.* 34, 295 (1961).
90. Gronowitz, S. och Hoffman, R.A., *Arkiv Kemi* 16, 539 (1961).
91. Hoffman, R.A. och Gronowitz, S., *Arkiv Kemi* 16, 563 (1961).
92. Demerseman, P., Lechartier, J.P., Cheutin, A., Desvoye, M.L. och Roger, R., *Compt. Rend. Ser. C* 254, 1652 (1962).
93. Fieser, L.F. och Fieser, M., "Reagents for Organic Synthesis", Wiley, New York, Vol. 1. sid. 966.
94. Ref. 93, sid. 967.
95. Jakobsen, H.J., *Tetrahedron* 23, 3757 (1967).
96. Hörnfeldt, A.-B., Doktorsavhandling, Lund, 1968.
97. Håkansson, R., Ask, A. och Almqvist, A., *Chemica Scripta* 2, 72 (1972).
98. Lantz, K. och Hörnfeldt, A.-B., *Chemica Scripta* 2, 9 (1972).
99. Hörnfeldt, A.-B. och Sundberg, P.-O., *Acta Chem. Scand.* 26, 31 (1972).
100. Bellamy, L.J., "The Infrared Spectra of Complex Molecules", London, 1958, sid. 139.
101. Grönneberg, T. och Undheim, K., *Org. Mass Spectrom.* 6, 823 (1972).
102. Grönneberg, T. och Undheim, K., *Tetrahedron Lett.* 3193 (1972).
103. Undheim, K., El-Gendy, M.A.F. och Hurum, T., *Acta Chem. Scand. B* 28, 743 (1974).
104. Grönneberg, T., Hurum, T. och Undheim, K., *Acta Chem. Scand. B* 28, 986 (1974).

105. Jalonen, J. och Pihlaja, K., *Org. Mass Spectrom.* 7, 1203 (1973).
106. Hvistendahl, G. och Undheim, K., *Org. Mass Spectrom.* 6, 217 (1972).
107. Crable, G.F. och Kearns, G.L., *J. Phys. Chem.* 66, 436 (1962).
108. Thorstad, O. och Undheim, K., *Chemica Scripta* 6, 222 (1974).
109. Meyer, V. och Neure, K., *Ber.* 20, 1756 (1887).
110. Houff, W.H. och Schuetz, R.D., *J. Am. Chem. Soc.* 75, 6316 (1953).
111. Fawcett, R.J., *Diss. Abstr.* 20, 3510 (1960).
112. Goldfarb, Ya.L. och Kirmalova, M.L., *Izvest. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.*, 4, 701 (1962).
113. Goldfarb, Ya.L., Kalik, M.A. och Kirmalova, M.L., *Izvest. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* 9, 1675 (1964).
114. Goldfarb, Ya.L., Kalik, M.A. och Kirmalova, M.L., *J. Gen. Chem. USSR* 32, 216 (1962).
115. Jones, E. och Moodie, I.M., *Org. Synth.* 50, 104 (1970).
116. Schuetz, R.D. och Fredericks, W.F., *J. Org. Chem.* 27, 1303 (1962).
117. Gronowitz, S., Moses, P. och Hörnfeldt, A.-B., *Arkiv Kemi* 17, 237 (1961).
118. Morel, J., Paulmier, C., Semard, D. och Pastour, F., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4, 3547 (1971).
119. Niwa, E., Aoki, H., Tanaka, H., Munakata, K. och Namikji, M., *Chem. Ber.* 99, 3215 (1966).
120. Goldfarb, Ya.L., Danyushevskij, Ya.L. och Vinogradova, M.A., *Proc. Acad. Sci. USSR Chem. Sec. (Engl. transl.)* 151, 539 (1963).
121. Wolff, L., *Ann.* 229, 249 (1885).
122. Read, J.M., Jr., Mathis, C.T. och Goldstein, J.H., *Spectrochim. Acta* 21, 85 (1965).
123. Gronowitz, S., Frejd, T. och Moberg-Ogård, A.-S., under publicering.
124. Lantz, R. och Hörnfeldt, A.-B., under publicering.
125. Morel, J., Paulmier, C., Semard, D. och Pastour, F., *Compt. Rend. Ser. C* 270, 825 (1970).
126. Uglestad, J., Ellingsen, T. och Berge, A., *Acta Chem. Scand* 20, 1593 (1966).

127. Jones, A.J., *Rev. Pure Appl. Chem.* 18, 253 (1968).
128. Hörnfeldt, A.-B., *Acta Chem. Scand.* 21, 673 (1967).
129. Hörnfeldt, A.-B., *Arkiv Kemi* 29, 461 (1969).
130. Glasstone, S., Laidler, K.J. och Eyring, H., "The Theory of Rate Processes", Internatl. Student Ed., Kogakusha Company, Tokyo, Kapitel I och sid. 199.
131. Weidler, A.-M. och Bergson, G., *Acta Chem. Scand.* 18, 1487 (1964).
132. Cram, D.J. och Uyeda, R.T., *J. Am. Chem. Soc.* 86, 5466 (1964).
133. Cram, D.J., "Fundamentals of Carbanion Chemistry", Academic Press, New York 1965, Kapitel V, sid. 175.
134. Ingold, C.K., "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", Bell and Sons, Ltd., London 1953, sid. 565.
135. Grigg, R., Jakobsen, H.J., Lawesson, S.-O., Sargent, M.V., Schroll, G. och Williams, D.H., *J. Chem. Soc. (B)* 331 (1966).
136. Åkesson, B. och Gronowitz, S., *Arkiv Kemi* 28, 155 (1968).
137. Beynon, J.H., Saunders, R.A. och Williams, A.E., "The Mass Spectra of Organic Molecules", Elsevier, Amsterdam 1968.
138. Budzikiewicz, H., Djerassi, C. och Williams, D.H., "Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds", Holden-Day Inc., San Francisco, 1965.
139. Hanuš, V. och Čermák, V., *Coll. Czech. Chem. Commun.* 24, 1602 (1959).
140. Kinney, I.W. och Cook, G.L., *Anal. Chem.* 24, 1391 (1952).
141. Bowie, J.H., Cooks, R.G., Lawesson, S.-O. och Nolde, C., *J. Chem. Soc. (B)* 616 (1967).
142. Bowie, J.H., Simons, B.K. och Lawesson, S.-O., *Rev. Pure Appl. Chem.* 19, 61 (1969).
143. Weringa, W.D., Sinnige, H.J.M. och Janssen, M.J., *Org. Mass Spectrom.* 5, 1399 (1971).
144. McLafferty, F.W., "Interpretation of Mass Spectra", Benjamin, New York, 1967, sid. 144.
145. Barnes, C.S. och Occolowitz, J.L., *Austr. J. Chem.* 16, 219 (1963).
146. Chizhov, O.S., Zolotarev, B.M., Sukiasian, A.N., Litvinov, V.P. och Goldfarb, Ya.L., *Org. Mass Spectrom.* 3, 1379 (1970).

147. Bowie, J.H., Lawesson, S.-O., Madsen, J.Ø., Schroll, G. och Williams, D.H., J. Chem. Soc. (B) 951 (1966).
148. Ref. 144, sid. 144.
149. Gilman, H. och Haubein, A.H., J. Am. Chem. Soc. 66, 1515 (1944).
150. Gronowitz, S., Moses, P., Hörnfeldt, A.-B. och Håkansson, R., Arkiv Kemi 17, 165 (1961).
151. Zelinsky, N., Ber. 20, 2017 (1887).
152. Wirth, H.O., Königstein, O. och Kern, W., Ann. 634, 84 (1960).
153. Gestblom, B. och Gronowitz, S., Arkiv Kemi 18, 513 (1962).
154. Gronowitz, S., Arkiv Kemi 12, 533 (1958).
155. Coleman, H.J., Thompson, C.J., Hopkins, R.L. och Rall, H.T., J. Chromatogr. 20, 240 (1965).
156. Appleby, W.G., Sartor, A.F., Lee, S.H., Jr. och Kapranos, S.W., J. Am. Chem. Soc. 70, 1552 (1948).
157. Stoll, M., Winter, M., Gautschi, F., Flament, I. och Willhalm, B., Helv. Chim. Acta 50, 628 (1967).
158. Cagniant, P., Reisse, A. och Cagniant, D., Bull. Soc. Chim. Fr. 1, 991 (1969).
159. Youth, M.A. och Perkins, Ph.P., J. Am. Chem. Soc. 51, 3511 (1929).
160. Meth-Cohn, O. och Gronowitz, S., Acta Chem. Scand. 20, 1577 (1966).
161. Dittmer, K., Martin, R.P., Herz, W. och Cristol, S.J., J. Am. Chem. Soc. 71, 1201 (1949).
162. Ref. 55, sid. 68.
163. Steinkopf, W., Merckoll, A. och Strauch, H., Liebigs Ann. Chem. 545, 45 (1940).
164. Sekera, V.C. och Marvel, C.S., J. Am. Chem. Soc. 55, 345 (1933).
165. "Handbook of Chemistry and Physics", 51st ed., 1970-71.
166. Lawesson, S.-O., Arkiv Kemi 11, 373 (1957).

144. ...
145. ...
146. ...
147. ...
148. ...
149. ...
150. ...
151. ...
152. ...
153. ...
154. ...
155. ...
156. ...
157. ...
158. ...
159. ...
160. ...
161. ...
162. ...
163. ...
164. ...
165. ...
166. ...
167. ...
168. ...
169. ...
170. ...
171. ...
172. ...
173. ...
174. ...
175. ...
176. ...
177. ...
178. ...
179. ...
180. ...
181. ...
182. ...
183. ...
184. ...
185. ...
186. ...
187. ...
188. ...
189. ...
190. ...
191. ...
192. ...
193. ...
194. ...
195. ...
196. ...
197. ...
198. ...
199. ...
200. ...

